

**Überleben und Prognosefaktoren
von Patienten
mit extrahepatischen Gallengangskarzinomen
Retrospektive Analyse von 105 konsekutiven Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von: Sabine Soens
aus Prüm
2007

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. F. L. Dumoulin
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. P. Fischer

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.12.2006

Aus: Medizinische Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

"Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert"

Frank
und meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1 Allgemeiner Teil	8
1.2 Prädisponierende Erkrankungen	8
1.3 Differentialdiagnose der Gallengangsstenose	10
1.4 Symptome bei Diagnosestellung	10
1.5 Laborchemische Veränderungen bei Diagnosestellung	10
1.6 Einteilung der extrahepatischen Tumoren	12
1.7 Pathologie	13
1.8 Molekulare Aspekte	16
1.9 Diagnostische Verfahren	17
1.9.1 Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie	17
1.9.2 Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie, Perkutane transhepatische Cholangio-Pankreatikographie und Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie	18
1.9.3 Tumorbiopsien	21
1.9.4 Diagnostischer Algorithmus	21
1.10 Komplikationen des fortgeschrittenen Gallengangskarzinoms	23
1.11 Kurativ intendierte Therapie	23
1.11.1 Chirurgische Resektion	23
1.12 Palliative Therapie	28
1.12.1 Biliäre Drainage	28
1.12.2 Lokoregionäre Therapie: Photodynamische Therapie	31
1.12.3 Systemische Therapie: Chemotherapie	33
2. Fragestellung	35

3. Patienten und Methoden	36
3.1 Patientencharakteristika; Ein-und Ausschlusskriterien für die retrospektive Analyse	36
3.2 Datenquelle	36
3.3 Datenerhebung bei Diagnosestellung und im Verlauf	37
3.4 Statistische Auswertungen	37
4. Ergebnisse	38
4.1 Einleitung	38
4.1.1 Demographie	38
4.2 Diagnostik	39
4.2.1 Symptome bei Diagnosestellung	39
4.2.2 Vorversorgung	41
4.2.3 Lokalisation der extrahepatischen Tumoren	42
4.2.4 Laborchemische Veränderungen bei Diagnosestellung	43
4.2.5 Diagnostische Verfahren	44
4.2.6 Histologischer und Zytologischer Tumornachweis	47
4.3 Kurativ intendierte Therapie	47
4.3.1 Chirurgische Resektion	47
4.4 Palliative Therapie	53
4.4.1 Biliäre Drainage	53
4.4.2 Lokoregionäre Therapie: Photodynamische Therapie	56
4.4.3 Systemische Therapie: Chemotherapie	58
4.5 Medianes Überleben	59
5. Diskussion	64
5.1 Studiendesign	64
5.2 Einleitung	64
5.3 Epidemiologische Faktoren	65

5.4 Diagnostik	65
5.4.1 Symptome bei Diagnosestellung	65
5.4.2 Lokalisation der extrahepatischen Tumoren	68
5.4.3 Laborchemische Veränderungen	68
5.4.4 Diagnostische Verfahren	71
5.4.5 Histologischer und zytologischer Tumornachweis	73
5.5 Therapeutische Verfahren	75
5.5.1 Kurativ intendierte Therapie	75
5.5.2 Palliative Therapie	78
 6. Zusammenfassung	 85
 7. Literaturverzeichnis	 87
 8. verwendete Abkürzungen	 109
 9. Danksagung	 111

1. Einleitung

1.1 Allgemeiner Teil

Maligne Tumoren der Gallenwege einschließlich der Gallenblase sind relativ selten und machen etwa 2% aller malignen Neoplasien aus (Tannapfel et al., 2004). Die Inzidenz liegt bei 3-4 Neuerkrankungen / 100.000 / Jahr in Deutschland (Schmoll et al., 1999). Juden, Indianer und Japaner erkranken häufiger an diesen Tumoren als andere Bevölkerungsgruppen. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 50 und 80 Jahren (Anthony, 1994; Tannapfel et al., 2004).

Als bösartige Neubildungen im Bereich der extrahepatischen Gallengänge treten am häufigsten Adenokarzinome auf. Nur als Raritäten kommen auch mesenchymale Tumoren vor. Diese sogenannten Cholangiokarzinome sind nach den hepatozellulären Karzinomen die am zweithäufigsten vorkommenden primären hepatobiliären Tumoren (De Groen et al., 1999). Von diesen sind 2/3 perihilär und 1/4 distal lokalisierte extrahepatische Tumoren. Die übrigen sind intrahepatische Cholangiokarzinome, welche auch als cholangiozelluläre Karzinome bezeichnet werden (Groen et al., 1999).

1.2 Prädisponierende Erkrankungen

Im Gegensatz zu den Gallenblasentumoren, die die Cholelithiasis als Risikofaktor aufweisen und häufiger bei Frauen auftreten (75% der Erkrankten sind weiblichen Geschlechts), liegt bei den extrahepatischen Gallengangskarzinomen keine nachweisbare Koinzidenz mit der Cholelithiasis vor (Hirner und Weise, 2004) sowie keine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. So stellt eine chronische Entzündung der Gallenwege wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung extrahepatischer Karzinome dar (Boberg et al., 2002). Bei dieser Erkrankung besteht für die maligne Entartung der extrahepatischen Gallenwege eine Lebenszeitprävalenz von 30% (Broome et al., 1996; Farges et al., 1995; Kornfeld und Ekbohm, 1997; Tannapfel und Wittekind, 2004). Die Hypothese der

Pathogenese dieser Neoplasie auf der Grundlage einer PSC wird folgendermaßen beschrieben: die Entzündung der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge bewirkt eine Ausschüttung von inflammatorischen Cytokinen, welche als cholangioläre Mitogene wirken (Interleukin 6) und durch oxidativen Stress Schäden an der DNA verursachen können. Zusätzlich führt die Entzündung zur Induktion von Proteinen (i.e. Cyclooxygenase-2), denen onkogenes Potential zugeschrieben wird (Gores, 2003). Zudem werden extrahepatische Gallengangstumoren gehäuft bei Patienten mit multipler biliärer Papillomatose, mit choledochalen Zysten und mit einer familiären Adenomatosis polyposis beobachtet (Tannapfel und Wittekind, 2004).

Ätiopathogenetisch sind Faktoren relevant, die mit einer chronischen Entzündungsreaktion an den Gallengängen einhergehen (Gores, 2003). Die primär sklerosierende Cholangitis, welche gehäuft bei Patienten mit Colitis ulcerosa auftritt, ist eine autoimmune Entzündung der Gallengänge, die durch eine progressive Entzündung und Vernarbung des intra- und extrahepatischen Gallengangssystems geprägt ist. 10-20% aller Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis entwickeln ein Karzinom der extrahepatischen Gallenwege (Lowe et al., 2003; Tannapfel und Wittekind, 2004). Die konnatalen extrahepatischen Gallengangszysten, von denen sich die Mehrzahl als spindelig-zystische Dilatationen des Ductus choledochus oder als Divertikel bzw. Choledochocelen darstellen lassen, gehören ebenfalls zu den prädisponierenden Erkrankungen, welche eine Karzinomentstehung begünstigen (Banerjee et al., 1995; Becker et al., 2003; Nashan et al., 1996). Die Inzidenz beträgt bei diesen Patienten 0,7% in der ersten Lebensdekade, 6,8% in der zweiten und 14,3% in den folgenden Dekaden (Rall und Chung, 1995). Das Caroli-Syndrom, eine Variante der choledochalen Zysten-Erkrankungen, ist ebenfalls mit einer ansteigenden Inzidenz des Cholangiozellkarzinoms verbunden (Dayton et al., 1983). Auch kann die Bilharziose als Infektionskrankheit der Tropen zu einer Tumorentstehung an den Gallenwegen führen (Groen et al., 1999).

1.3 Differentialdiagnose der Gallengangsstenose

Progredientes Wachstum eines Gallengangstumors führt zur Stenose oder Obstruktion des Gallenganges.

Als Differentialdiagnosen einer Gallengangsstenose kommen zum einen benigne Erkrankungen wie die Choledocholithiasis, das Mirizzi-Syndrom, die primär sklerosierende Cholangitis und das Caroli-Syndrom in Frage (Tannapfel und Wittekind, 2004).

Zum anderen müssen bei distalen Stenosen das Pankreaskopf-Karzinom, das Papillenkarzinom, bei hilären Stenosen das Gallenblasen-Karzinom und Metastasen anderer Tumoren differentialdiagnostisch als maligne Erkrankungen ausgeschlossen werden (Gerhardt et al., 2002).

1.4 Symptome bei Diagnosestellung

Der schmerzlose Verschlusßikterus ist das Leitsymptom des Gallengangskarzinoms. Die Patienten nehmen dabei häufig einen hellgefärbten Stuhl und dunklen Urin wahr (Gerhardt et al., 2002). Weitere Symptome sind Pruritus, Gewichtsverlust, Maldigestion und Fieber.

Als Folge der Cholestase kann eine Cholangitis auftreten, welche Schmerzen im rechten oberen Quadranten und das Auftreten von Fieber mit Schüttelfrost auszeichnet und eine Cholangiosepsis zur Folge haben kann. Bei Patienten mit Gallengangstumor distal der Einmündung des Ductus cysticus, ist die tastbare, vergrößerte und steinfreie Gallenblase ein typischer klinischer Befund, der auch Courvoisier-Zeichen genannt wird (Classen et al., 2004; Hirner und Weise, 2004).

1.5 Laborchemische Veränderungen bei Diagnosestellung

Typisch ist ein Anstieg der Cholestaseparameter im Serum, die Aminotransferasen sind dagegen meist nur leicht erhöht. Zudem steigt das entzündungsspezifische Akute-

Phase-Protein (C-reaktive Protein; CRP) im Serum an, welches neben malignen Erkrankungen, hauptsächlich bei bakteriellen Entzündungen und bei Gewebenekrosen, erhöht sein kann (Dörner, 2001). Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist das Serum carbohydrate assoziierte Antigen, ein Hapten der Lewis-a-Blutgruppe, auch als Tumormarker CA19-9 bekannt, welcher als besonderer Marker bei biliopankreatischen malignen Tumoren fungiert. Das CA19-9 hat bei einem Level größer als 100 U/ml eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 86% (Nicholas et al., 1993), bzw. bei Abwesenheit von PSC eine Sensitivität von 53%. Im Vergleich mit Patienten, die unter gutartigen Lebererkrankungen bzw. Gallengangsstrikturen leiden, hat das CA 19-9 richtig negative Raten von 76% und 92% (Patel et al., 2000). Es hat demnach eine höhere Sensitivität und Spezifität bei Patienten, die unter einer primär sklerosierenden Cholangitis leiden. Es konnte in der Studie von Patel et al. (2000) gezeigt werden, dass der Wert des CA-19-9 bei Patienten, die ein nicht resezierbares Cholangiokarzinom aufweisen, eine signifikant höhere Konzentration im Serum aufweist, als bei Patienten mit resezierbaren Tumoren. Insgesamt ist der Tumormarker jedoch meist nur eine hilfreiche Ergänzung für die Diagnosestellung des Cholangiokarzinoms, da er besonders bei Cholestase falsch positive Werte und eine eingeschränkte Sensitivität aufweist (Patel et al., 2000).

Möglicherweise ist es hilfreich, das CA19-9 in Kombination mit dem Carcinomembryonalen Antigen CEA zu bestimmen (CA19-9+(CEA*40)), wobei die Berechnung dieses Ramage-Score eine Genauigkeit von 86 % aufweist (Pugliese et al., 1995). In einer Serie von Patienten mit PSC besaßen Werte über 400 einen positiven Vorhersagewert von 100% in Bezug auf eine Tumorprogression, eine Spezifität von 100% und eine Sensivität von 67% hinsichtlich der Diagnose (Ramage et al., 1995).

Zu beachten ist, dass den Probanden mit der Blutgruppe Lewis-a/b-negativ (3-7% der Bevölkerung) eine für die Expression des CA19-9 Epitops wichtige Sialytransferase und eine fucosylierte Vorstufenkette fehlen. Sie sind immer CA 19-9 negativ (Dörner, 2001).

1.6 Einteilung der extrahepatischen Tumoren

Gallengangstumore werden hinsichtlich ihrer Lokalisation unterschieden. Zum einen gibt es die intrahepatischen Karzinome, welche in den kleinen, portalen, intralobulären Gallengängen entstehen und allgemein Cholangiozelluläre Karzinome genannt werden. Diese werden wie primäre Malignome der Leber diagnostiziert und behandelt (Becker et al., 2003).

Nehmen die Tumore ihren Ausgang vom Ductus hepaticus dexter, vom Ductus hepaticus sinister oder vom Ductus choledochus, so werden sie als extrahepatische bzw. hiläre Cholangiokarzinome bezeichnet. Diese Cholangiokarzinome entstehen im Bereich der mittleren und größeren hilusnahen Gallengänge.

Ist ihr primärer Ursprungsort die Bifurkation, so werden sie Klatskin-Tumore (Synonym: Hepatikusgabelkarzinome; Hiluskarzinome) genannt (De Groen et al., 1999). Diese Klatskin-Tumore erfahren eine Einteilung nach der Bismuth-Klassifikation von 1975. Unter Bismuth-Typ I werden diejenigen Tumore zusammengefaßt, die sich unterhalb der Bifurkation befinden. Die Tumore, welche an die Bifurkation heranreichen, werden als Bismuth-Typ II bezeichnet. Bismuth-Typ III Tumore sind die Raumforderungen, die immer den Ductus hepaticus communis umfassen und zusätzlich entweder den Ductus hepaticus dexter (= Typ III a) oder den Ductus hepaticus sinister (=Typ III b) mit einbeziehen.

Schließlich werden diejenigen Gallengangstumoren, die den Ductus hepaticus communis, den Ductus hepaticus dexter und den Ductus hepaticus sinister miteinschließen und/oder die Segmentgallengänge befallen, als Bismuth-Typ IV Tumore bezeichnet (siehe Abb. 1.6.1) (De Groen et al., 1999).

Die Gallengänge werden in Teilbereiche unterteilt: dabei werden die extrahepatischen Gallengangstumoren je nach ihrer Lage zur Leberpforte einerseits und zur Papille andererseits diesen Bereichen zugeordnet. Zu diesen Teilbereichen gehören das sogenannte obere Drittel, welches den Ductus hepaticus dexter et sinister bis zur Bifurkation umfasst, das mittlere Drittel mit dem Ductus hepaticus communis und dem proximaler Ductus choledochus und das untere Drittel, welches den distalen Ductus choledochus und seinen intrapankreatisch verlaufender Anteil miteinbezieht (De Groen et al., 1999).

Die Tumore des unteren Drittels werden auch als periampulläre Karzinome bezeichnet. Darunter fallen die distalen Choledochuskarzinome und die Papillenkarzinome.

Maligne Raumforderungen dieser Region wie z.B. proximale Pankreasgangkarzinome, die Duodenalkarzinome sowie Fernmetastasen anderer maligner Tumoren sind differentialdiagnostisch abzugrenzen (Hirner und Weise, 2004). Die extrahepatischen Gallengangskarzinome finden sich zu drei Fünfteln im oberen und zu je einem Fünftel im unteren und mittleren Drittel des Ductus choledochus (siehe Abb.1) (De Groen et al., 1999; Gores et al., 2003).

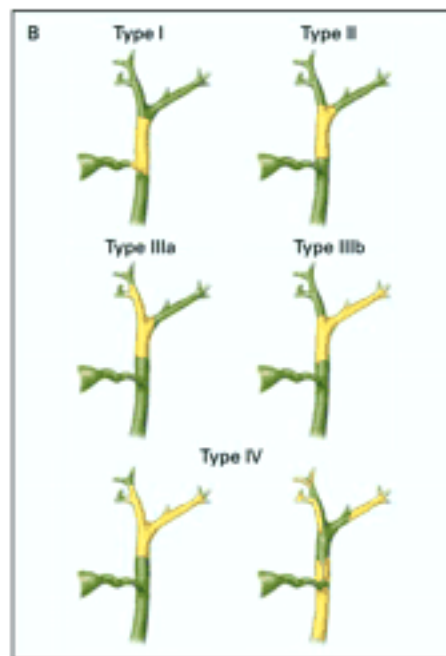


Abbildung 1: Die einzelnen Teilbereiche der Gallengänge (Piet und De Groen, 1999)

1.7 Pathologie

In über 80% der Fälle handelt es sich mikroskopisch um Adenokarzinome, die gut bis mäßig differenziert sind und teilweise eine ausgeprägte desmoplastische Stromareaktion zeigen. Diese Adenokarzinome nutzen die Gallengangsstrukturen als Schiene zur zentral leberwärts als auch zur distal entlang der Ligamentum Hepatoduodenale gerichteten Ausbreitung (Tannapfel und Wittekind, 2001).

Die diffus von den Epithelien der extrahepatischen Gallengänge ausgehenden Adenokarzinome bilden in über 95% tubulo-papilläre Strukturen. Man unterscheidet einen diffus infiltrierenden Typ von einem diffus das Lumen verlegenden Typ bzw. eine Kombination aus beiden Wachstumsmustern.

Neben der topographisch-anatomischen Einteilung ist die morphologisch-deskriptive und histopathologische Klassifikation von prognostischer Bedeutung, welche anhand der UICC- und der TNM- Richtlinien erfolgt (siehe Tab. 1).

UICC-TNM-Klassifikation von Tumoren der extrahepatischen Gallengänge. (Nach [4])

TNM: Klinische Klassifikation			
T	Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt		
T2	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs		
T3	Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas und/oder unilaterale Äste der V. portae (rechts oder links) oder der A. hepatica propria (rechts oder links)		
T4	Tumor infiltriert eine oder mehrere Nachbarstruktur(en): Hauptstamm der V. portae oder ihrer Äste bilateral, A. hepatica communis oder Nachbarorgane/-strukturen wie Kolon, Magen, Duodenum, Abdominalwand		
Anmerkung des Übersetzers: Die Definition der Wandstrukturen ist in der wörtlichen Übersetzung des englischen Textes nicht eindeutig definiert. Um hier Missverständnisse zu vermeiden, schlagen wir folgende Definition vor:			
T1	Tumor auf das subepitheliale Bindegewebe oder die fibromuskuläre Schicht beschränkt		
T2	Tumor infiltriert das perifibromuskuläre Bindegewebe		
N-Regionäre Lymphknoten			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen		
M-Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
pTNM: Pathologische Klassifikation			
Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien			
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 3 oder mehr Lymphknoten		
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1: UICC-TNM-Klassifikation (Tannapfel und Wittekind, 2004)

1.8 Molekulare Aspekte

Die Adenokarzinome der Gallengänge entstehen wahrscheinlich durch maligne Transformation des Gallengangepithels im Sinne einer Dysplasie-Karzinom-Sequenz (Tannapfel und Wittekind, 2004).

Die Zeitdauer vom Auftreten der Dysplasien bis zur Entwicklung eines manifesten Karzinoms wird auf etwa 15 Jahre geschätzt (Caca et al., 2002). Hinsichtlich der Molekularpathogenese werden Mutationen der Onkogene K-ras, c-myc, c-neu, c-erb-b2, c-met beschrieben sowie Mutationen der Tumorsuppressorgene p53 und bcl-2 gefunden (Rijken et al., 1998; Suto et al., 1998; Terada et al., 1998; Voravud et al., 1989).

1.9 Diagnostische Verfahren

1.9.1 Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie

Als diagnostische Verfahren werden zum einen die Schnittbildverfahren wie die Sonographie (Sono) und die Computertomographie (CT) eingesetzt (siehe Abb. 2), wobei die CT bei geringer Tumorgroße und fehlender Parenchymbeteiligung falsch negative Befunde liefern kann (Kim et al., 2003). Außerdem wird die präoperative Diagnostik in einigen Fällen durch die Magnetresonanztomographie (MRT) komplettiert. Die Treffsicherheit der CT und MRT in konventioneller Technik liegt bei 60-80% (Vogel et al., 1999).

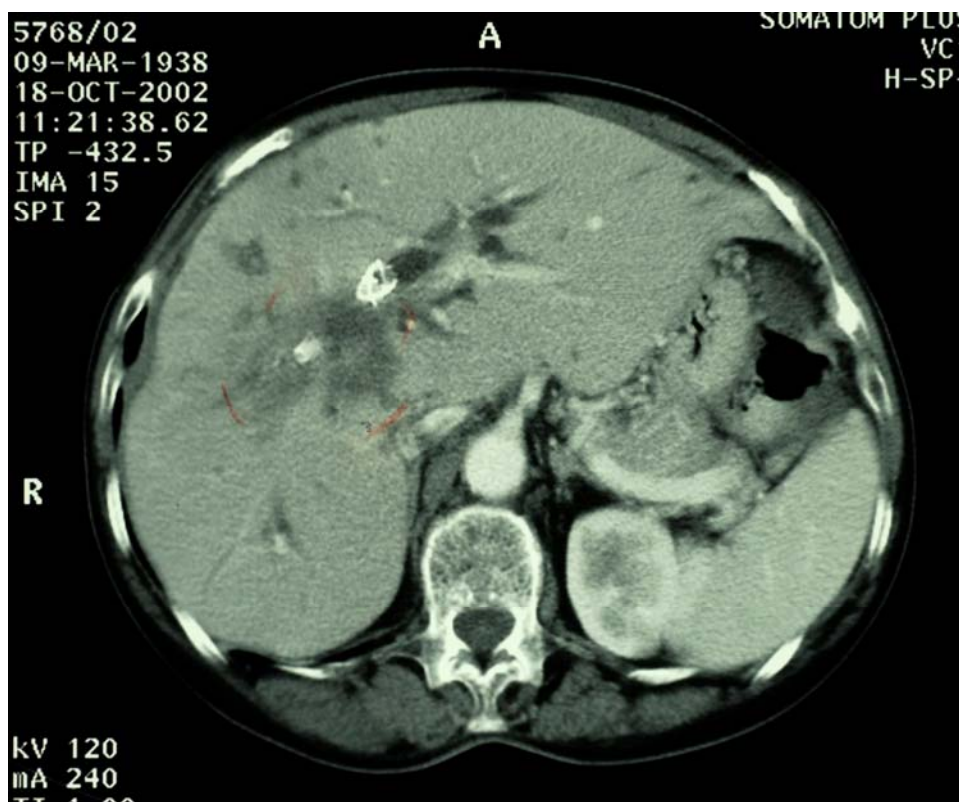


Abbildung 2: CT bei Klatskin-Tumor; Patient 97

1.9.2 Endoskopische Retrograde Cholangio-Pankreatikographie, Perkutane Transhepatische Cholangio-Pankreatikographie und Magnetresonanztomographie

Zur Diagnosesicherung werden spezielle Verfahren angewandt, die auf der Methodik der Projektionsradiographie beruhen. Zum einen wird die endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC) bzw.-Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) angewandt. Sie wird zur Abklärung von Raumforderungen zusammen mit einem Schnittbildverfahren (Sonographie, MRT oder CT) eingesetzt. Bei diesem Verfahren wird unter Durchleuchtungskontrolle über eine in die Papille vorgeschobene Sonde wasserlösliches Kontrastmittel in die Gallengänge eingebracht, um anschließend Zielaufnahmen machen zu können (siehe Abb.3). Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Interventionsmöglichkeit, da mit über das Endoskop eingebrachten Instrumenten, Biopsien, Papillotomien und Behandlungen von Tumorstenosen mit röhrenförmigen Plastik- oder Metallimplantaten (sog. Stents) durchgeführt werden können (siehe Abb. 4). In neueren klinischen Studien wird die Treffsicherheit der ERC mit 64-88% angegeben (Wallner et al., 1991). Zu den Komplikationen der ERC bzw. ERCP zählt die Perforation des Duodenums (bis ins Retroperitoneum), die Blutung, die Cholangitis bei Stenosen und als häufigste Komplikation, mit 6,2-9,3% der Fälle eine akute Pankreatitis (Classen et al., 2004).



Abbildung 3: Gallengangskarzinom; ERCP mit Stenosierung des Ductus choledochus; Patient 62

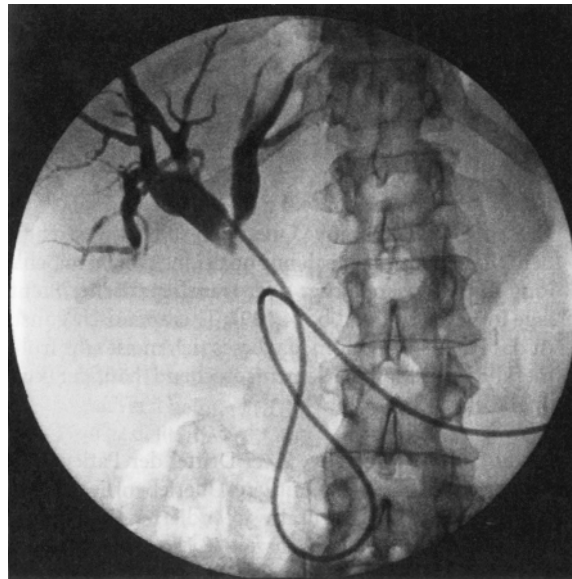


Abbildung 4: ERCP und nasobiliäre Sonde bei Klatskin-Tumor; Patient 24

Zum anderen wird die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) eingesetzt, wenn die ERCP nicht zum Ziel führt oder durch Tumorverlegung das retrograde Vorbringen der ERCP-Sonde nicht möglich ist.

Zu diesen seltenen Fällen, bei denen der transpapilläre diagnostische Zugang nicht möglich ist, gehören unpassierbare Stenosen in Ösophagus, Magen oder Duodenum, der postoperative Situs bei Billroth-II mit Roux-y-Gastro-Jejunostomie, die Pankreatoduodenektomie nach einer Kausch-Whipple Operation und die Tumordestruktion der Papillenregion (Adler et al., 1999).

Bei der PTC werden durch perkutane Punktion mit Sondierung die Gallengänge dargestellt. Komplikationen reichen von Blutungen über biliovenöse Fisteln und Pneumothorax bis hin zu septischen Komplikationen (Cholangitis, Septikämie, Schock) besonders nach vorausgegangener frustraner minimal invasiver Manipulation an den Gallengängen.

In Fällen, in denen primär eine transpapilläre Drainage nicht möglich ist, kann unter Nutzung des zuvor beschriebenen perkutanen Zuganges ein Führungsdraht gelegt werden, über den dann die endoskopische Insertion eines Stents erfolgen kann. Diese Vorgehensweise wird als Rendezvous-Verfahren bezeichnet (Adler et al., 1999; Polydorou et al., 1991).

Nach wie vor stellt die invasive Diagnostik und Intervention mittels ERC oder PTC den diagnostischen Goldstandard dar (Vogel et al., 1999).

Dem gegenüber ist die Magnetresonananz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) eine nicht-invasive Technik zur Diagnosestellung, deren Information mit der CT und der Cholangiographie vergleichbar ist (Barish et al., 1995; Fulcher et al., 1997; Schwartz et al., 1998; Soto et al., 1996; Yeh et al., 2000; Zidi et al., 2000). Verschiedene Studien haben den Nutzen der MRCP in der Bewertung biliärer Obstruktionen demonstriert (Guthrie et al., 1993; Schwartz et al., 1998). Wurde die MRCP mit der ERCP verglichen, so lieferten beide Verfahren zu 100% dieselben Befunde. Die MRCP erwies sich zudem überlegen im Bezug auf die Beurteilung der Tumorausdehnung und der Abklärung der Ursache des Ikterus (Yeh et al., 2000).

Die MRCP kann Informationen über das Vorliegen von hilären vaskulären Obstruktionen, von nodulären Metastasen und Fernmetastasen sowie über eine bestehende Leberlappenatrophie liefern (siehe Abb. 5) (Jarnagin et al., 1999).

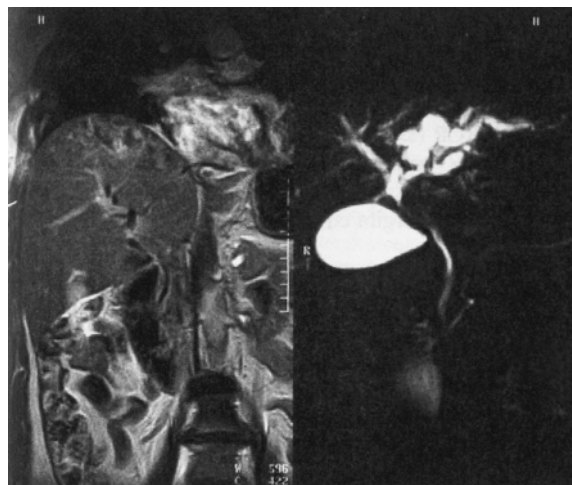


Abbildung 5: MRC und MRCP bei Klatskin-Tumor; Patient 4

1.9.3 Tumorbiopsien

Während durch bildgebende Verfahren nur die Tumorstenose dargestellt werden kann, muss die Diagnosesicherung über die zytologische und histologische Untersuchung von Tumorbiopsien erfolgen. Dabei kommt eine pathologische Auswertung der über die ERCP gewonnenen endoskopischen Biopsien zum Einsatz, welche aus einer Kombination von Bürstenzytologie, Zangenbiopsie und Feinnadelaspiration bestehen. Ein Nachteil in der Auswertung der Biopsien liegt darin, dass es keinen pathognomischen, immunhistochemischen Test gibt, um das Ursprungsgewebe zu detektieren. Denn normale und maligne Gallengangszellen produzieren kein für ihr Gewebe typisches Protein, so dass man bei Patienten mit Cholangitis, intraductalen Gallenblasensteinen oder biliären Stents weniger gut zwischen reaktivem biologischem Gewebe und einem gut differenzierten Cholangiozellulären Karzinom unterscheiden kann (De Groen et al., 1999).

1.9.4 Diagnostischer Algorithmus

Die Diagnose eines Gallengangskarzinoms wird in erster Linie durch die ERCP gestellt bzw. bei fehlender Durchführbarkeit durch die PTC oder mit Hilfe der MRCP. Die Ausdehnung der tumorartigen Veränderung wird durch die Sono, die CT und/oder durch die MRT erfasst (siehe Abb. 6). Dann erfolgt die histologische Sicherung durch intraduktale Biopsie sowie Bürsten- und Aspirationszytologie. Die Kombination dieser Verfahren hat eine Sensitivität von lediglich 70% (Classen et al., 2004).

Gallengangskarzinom

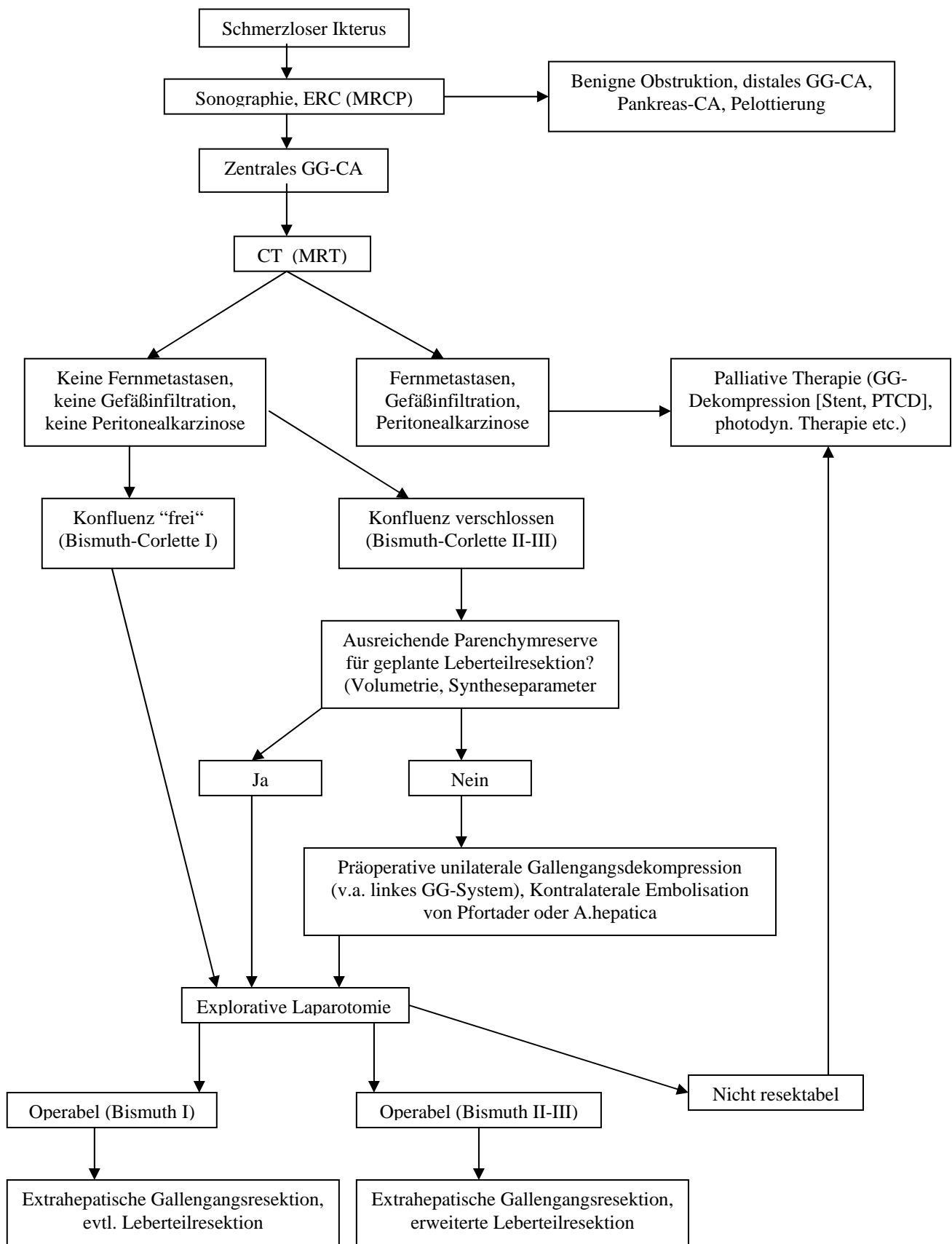


Abbildung 6: Diagnostischer Algorithmus (Neuhaus et al., 1999)

1.10 Komplikationen des fortgeschrittenen Gallengangskarzinoms

Als Komplikationen progredienter Gallengangskarzinome treten Duodenalstenosen, Pfortaderverschlüsse und/oder Peritonealkarzinosen auf (Gerhardt et al., 2002). Zudem kann die Stenosierung des Gallenganges mit einer sich manifestierenden Infektion zur Cholangitis mit der möglichen Folge einer Cholangiosepsis führen oder im Leberversagen münden, wobei die Cholangitis und das konsekutive Leberversagen zu den häufigsten Todesursachen zählen (Okuda et al., 1977).

Da es sich um langsam wachsende Tumoren handelt, treten im Anfangsstadium des Tumorbefalls kaum Symptome auf, die beispielsweise durch Fernmetastasen in anderen Organen verursacht sein könnten. Die Patienten gelangen deswegen oftmals erst im fortgeschrittenen Tumorstadium zur Diagnose, so dass in Abhängigkeit von der T-Kategorie etwa 50% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt bereits einen regionären Lymphknotenbefall aufweisen (Sobin und Wittekind, 2002).

1.11 Kurativ intendierte Therapie

1.11.1 Chirurgische Resektion

Als einzige kurative Therapie eines Gallengangskarzinoms kommt die chirurgische Resektion im Gesunden (R_0 -Resektion) mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 20% und 40% in Frage (De Groen et al., 1999; Reding et al., 1991). Die genaue Beurteilung der aktuellen Tumorausdehnung und damit die der Resektabilität kann oft nur intraoperativ anhand einer explorativen Laparotomie abgeklärt werden (siehe Abb.6) (Becker et al., 2003; Puhalla et al., 2003).

Daraus ergibt sich eine relativ hohe R_1 -Rate auch nach Resektion in kurativer Absicht. Der kurativen Therapie können nur maximal ein Viertel aller Patienten zugeführt werden, da zum Diagnosezeitpunkt bei der Mehrzahl der Patienten bereits eine lokale oder allgemeine Inoperabilität vorliegt, (Bismuth et al., 1992; Chamberlain und Blumgart, 2000; Jarnagin et al., 2000; Reed et al., 2000; Vauthey und Blumgart, 1994). Diese Kontraindikation zur Operation stellt sich häufig aufgrund eines Progresses in der Leber,

eines schlechten Allgemeinzustandes der Patienten und einer portalen oder arteriellen Invasion. Seltener kann eine operative Therapie durch das Vorliegen einer Peritonealkarzinose aufgrund eines regionalen Lymphknoten-befalls und eines Auftretens von Fernmetastasen nicht durchgeführt werden (Burke et al., 1998).

Orientiert an der Bismuth-Klassifikation erfolgt bei den Tumoren des oberen Drittels (Klatskin-Tumoren) vom Typ I und II, wenn möglich eine Resektion des Ductus hepatocholedochus inklusive der Hepatikusgabel, eine regionale Lymphadenektomie und eine Roux-Y-Hepatikojejunostomie (siehe Abb. 7) (Gerhardt et al., 2002; Kubicka und Manns, 2000).

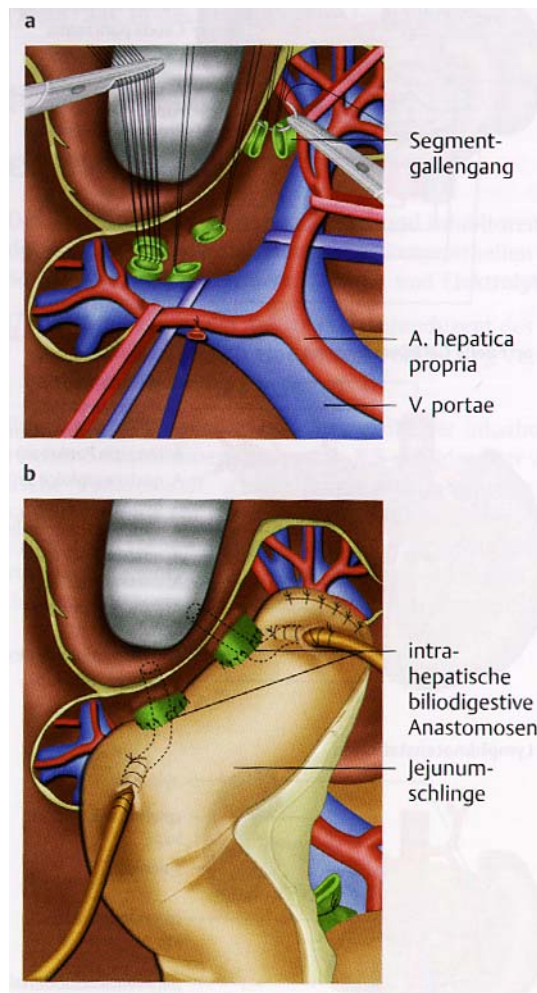


Abbildung 7: Biliodigestive Anastomose bei einem Klatskin-Tumor (Hirner und Weise, 2004)

Bei Tumoren, die das Stadium III erreicht haben, muss zusätzlich meist eine Leberresektion durchgeführt werden (Kubicka und Manns, 2000). Dabei unterscheidet man eine anatomiegerechte Resektion von den sogenannten atypischen Leberteilresektionen, die sich nicht an die Segment-Grenzen halten.

Zu den anatomischen Resektionen gehört die Segmentresektion, die besonders bei benignen und malignen Tumoren sowie bei infiltrierenden Gallenblasenkarzinomen im Stadium T₂ indiziert ist. Außerdem zählt die Lobektomie links dazu, bei der nur die Segmente 2 und 3 entfernt werden. Bei der Hemihepatektomie wird der gesamte chirurgische linke (Segmente 2-4) bzw. rechte Lappen (Segmente 5-8) entfernt wird.

Ein besonderer Vorteil besteht in der rechtsseitig erweiterten Leberteilresektion mit einem potentiell am weitesten tumorfreien Resektionsrand, da die Distanz von der Hepatikusgabel bis zur ersten Segmentaufzweigung im Bereich des Ductus hepaticus sinister im allgemeinen größer ist als im Bereich des Ductus hepaticus dexter (Bismuth und Majno, 2000).

Neben der erwähnten Hemihepatektomie gehört auch die erweiterte Hemihepatektomie zu den anatomiegerechten Resektionen, welche häufig bei Klatskin Tumoren eingesetzt wird (siehe Abb. 8) (Bismuth und Majno, 2000; Hirner und Weise, 2004). Die Letalität der erweiterten Hemihepatektomie ist jedoch mit bis zu 20% sehr hoch. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit operierten Klatskin-Tumoren beträgt 10%-45% (Kubicka und Manns, 2000).

Als radiologischer Therapieansatz ist die Embolisierung des rechten Pfortaderastes über einen perkutanen Zugang zu erwähnen, die eine Hypertrophie der Segmente 2 und 3 bewirkt.

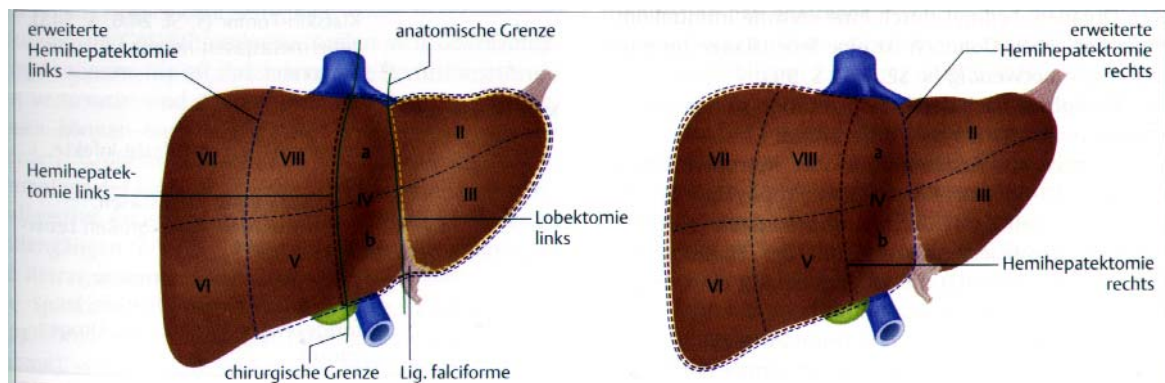


Abbildung 8: Operationsverfahren an der Leber (Hirner und Weise, 2004)

Bei den Tumoren des mittleren Drittels sind die Resektion des Ductus choledochus, die Cholezystektomie sowie die biliodigestive Anastomose (siehe Abb. 9) in Form der Hepatikojejunostomie angezeigt (Hirner und Weise, 2004).

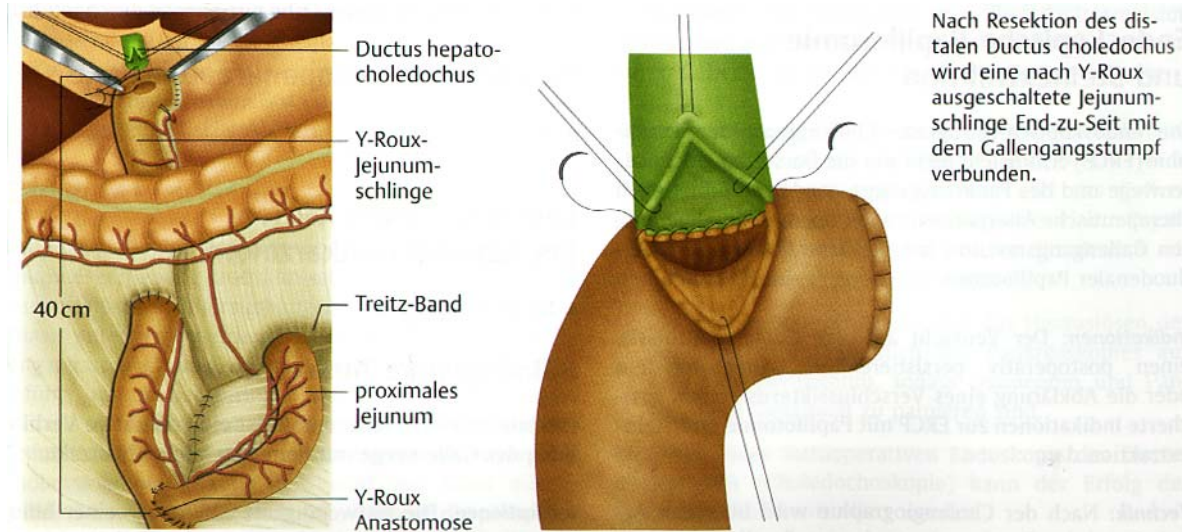


Abbildung 9: Biliodigestive Anastomose (Hirner und Weise, 2004)

Die Tumoren des unteren Drittels, so auch das periampulläre Karzinom, werden mit der partiellen Duodenopankreatektomie nach Whipple-Kausch (siehe Abb. 10) behandelt. Bei dieser Operation erfolgt eine En-bloc-Resektion von Pankreaskopf, Duodenum, distalem Magen und Gallenblase mit Ductus choledochus einschließlich der regionären Lymphknoten. Die Rekonstruktion des Galleabflusses erfolgt auch hier durch eine biliodigestive Anastomose in Form der Hepatikojejunostomie. Das Pankreassekret wird über eine Pankreogastrostomie oder Pankreojejunostomie abgeleitet, wobei diese Anastomosen auch die wichtigsten methodenspezifischen Komplikationen aufgrund deren häufigeren Insuffizienz darstellen (Hirner und Weise, 2004).

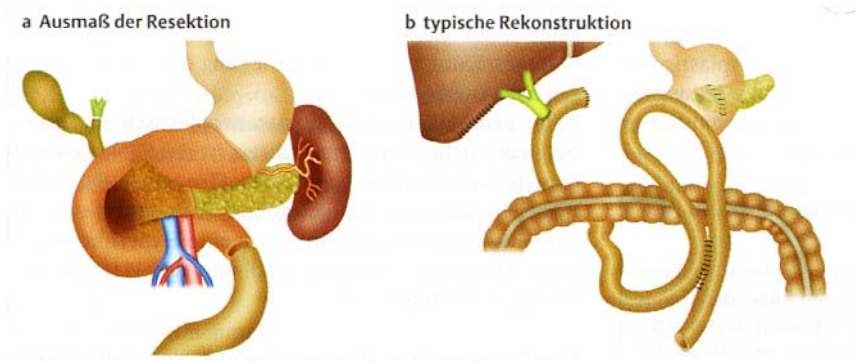


Abbildung 10: Kausch-Whipple Operation (Hirner und Weise, 2004)

Das prognostisch günstigste kurative Verfahren ist neben der biliodigestiven Anastomose, der Segmentresektion und der Hemi-Hepatektomie die totale Hepatektomie mit allogener Lebertransplantation, da dieses therapeutische Verfahren bei selektierten Patienten das längste krankheitsfreie Überleben aufweist mit 5-Jahres-Überlebensraten von 36%-66,7% (Burke et al., 1998; Gores, 2003; Parc et al., 1997; Todoroki et al., 2000; Tsao et al., 2000). Jedoch sind die Daten für die Lebertransplantation und Resektion aufgrund unterschiedlicher Selektionen nicht vergleichbar.

Zugleich stellt die Transplantation der Leber bei einem großen Tumor gerade in der Kombination mit einer Kausch-Whipple-OP die radikalste Operation dar, die bei extrahepatischen Gallengangstumoren durchgeführt werden kann (Neuhaus et al., 1999). Jedoch ist eine orthotope Lebertransplantation nur bei sehr kleinen (< 3 cm) und lokal begrenzten Tumoren, die das Tumorstadium T₁₋₂, N₀, M₀ aufweisen, also sich in frühen T-Stadien befinden und deren periductales, lymphatisches und perineurales Wachstum eine deutliche kurative Chance aufweisen gerechtfertigt (Puhalla et al., 2003).

Patienten, die ein nicht lokal resezierbares, perihilär lokalisiertes Cholangio-zellkarzinom aufweisen, welches aufgrund seiner zentralen Lage nicht kurativ durch eine Hepatikusgabel- und Leberteilektomie zu entfernen, und bei denen kein Hinweis auf Fernmetastasen vorliegt, kommen für eine Lebertransplantation in Betracht (De Vreede et al., 2000). In diesen Fällen konnte durch eine Transplantation eine 5-Jahres-Überlebensrate bis zu 36% erreicht werden, im Gegensatz zu den operierten aber nicht

transplantierten Patienten, bei denen diese zwischen 20 und 40% liegt (Burke et al., 1998; De Groen et al., 1999; Reding et al., 1991).

Nur nach kurativer R₀-Resektion ist die Prognose bei den nicht transplantierten Patienten mit einer 5-Jahres- Überlebensrate von 30% besser (Hirner und Weise, 2004), wobei allgemein das 5-Jahre-Überleben bei der chirurgischen Therapie mit kurativer Absicht bei 10 -30% liegt (Klempnauer et al., 1997).

1.12 Palliative Therapie

1.12.1 Biliäre Drainage

Kann keine operative Therapie angewandt werden, so werden die Patienten palliativ mit biliären Drainagen behandelt, um einen Pruritus, eine Maldigestion, eine Cholestase und als deren Komplikation die Cholangiosepsis zu vermeiden bzw. diesen vorzubeugen (Gerhardt et al., 2002).

Die biliären Drainagen werden primär endoskopisch mit Hilfe der ERCP eingelegt, wobei die Frage des Zugangsweges (perkutan oder endoskopisch), die Auswahl des geeigneten Stents (Kunststoff oder Metall) und die uni- versus bilaterale Versorgung umstritten sind (Gerhardt et al., 2002).

Bei der Entscheidung für den Zugangsweg wird der endoskopische via ERCP bevorzugt, dessen Vorteile gegenüber der PTC ein geringeres Infektionsrisiko und eine niedrigere Komplikationsrate sind (siehe Abb. 11). Der Nachteil besteht darin, dass er befallene Segmentgänge nicht immer zu drainieren vermag. So zeigte auch eine Studie aus dem Jahr 1987, dass der endoskopischen Versorgung der Vorzug gegeben werden sollte, da sie dem perkutanen Zugangsweg hinsichtlich des Rückgangs der Cholestase des 30-Tage und Gesamtüberlebens überlegen ist (Speer et al., 1987). Dies gilt nur für Kunststoffstents, da neuere Untersuchungen mit perkutan platzierten Metallstents bessere Ergebnisse zeigen (Lee et al., 1997). Gelingt es jedoch mit der ERCP nicht, eine interne Drainage einzulegen, so kommt die PTC zum Einsatz, um den biliären Abfluss über einen perkutanen Zugangsweg dennoch gewährleisten zu können.

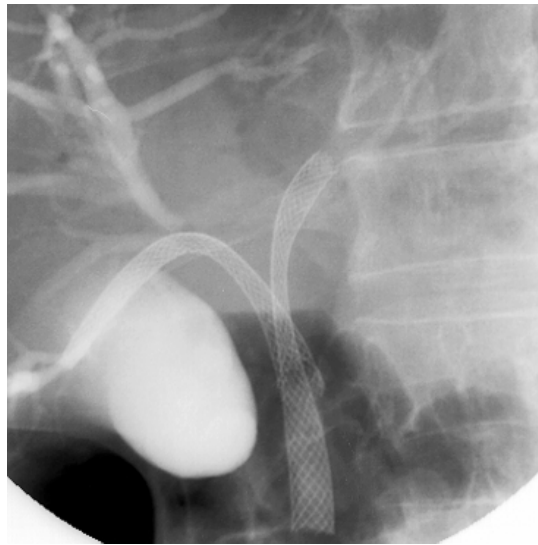


Abbildung 11: Gallengangsstent; ERCP- Befund nach Implantation von Metallstents in den Ductus hepaticus dexter und Ductus hepaticus sinister; Patient 77

Insgesamt ist der Literatur zu entnehmen, dass die Entscheidung zwischen uni- oder bilateraler Versorgung kontrovers diskutiert wird. Den Vorteil der unilateralen Versorgung sieht Hintze et al. (2001) in seiner Studie darin, dass ein unilaterales Stenting eine durchschnittlich höhere Überlebensdauer, einen frühzeitigeren Abfall der zuvor erhöhten Cholestaseparameter und ein geringeres Auftreten von Post-ERCP-Cholangitiden im Vergleich zu Patientenkollektiven mit Doppelstenting zeigt (Deviere et al., 1992; Liu et al., 1998).

Palma et al. (2001) zeigt in seiner Arbeit ebenfalls eine Reduktion früher Cholangitiden nach unilateraler Drainage, während sich jedoch das mediane Überleben der Patienten mit unilateraler oder bilateraler Drainage nicht unterscheidet. Um Infektionen in dargestellten, aber nicht drainierten Segmenten vorzubeugen, ist es möglich, zunächst eine unilaterale Drainage zu wählen und nur bei ungenügendem Rückgang der Cholestase-Parameter einen zweiten Stent zu platzieren, um primär die Versorgung mit einer bilateralen Drainage durchzuführen (De Palma et al., 2001; Polydorou et al.; 1998).

Das Material der Drainagen besteht entweder aus Kunststoff oder aus Metall, wobei bei der Entscheidung über die Drainagenart folgendes zu beachten ist:

- Ein Plastikstent hat den Vorteil, dass er bei Zunahme der Stenosenlänge ausgetauscht werden kann und bei hilären Stenosen leichter einzulegen ist. Der Nachteil besteht in einer hohen Okklusionsrate durch Bakterienüberwuchs, dem an vielen Zentren durch einen regelmäßig alle 3-4 Monate erfolgenden routinemäßigen Stentwechsel vorgebeugt wird.
- Ein Metallstent hat den Vorteil, dass initial ein höheres Drainagelumen erzielt werden kann, in einigen Studien eine längere Offenheitsrate aufweist und seltener disloziert ist, was insgesamt zu einem kürzeren Krankenhausaufenthalt führt. Der Nachteil besteht aber darin, dass ein einmal eingelegter Metallstent nicht mehr extrahiert werden kann, da das von den Epithelien ausgehende Tumorgewebe zwischen die Metalldrähte einwächst (Deviere et al., 1992; Gerdardt et al., 2002; Hochberger et al., 1995; Khan et al., 2002; Wagner et al., 1993). Zudem ist ein Metallstent bezogen auf die Kostenanalyse erst bei Patienten vorteilhaft, die länger als 6 Monate leben (Khan et al., 2002).

Neuere Studien zeigen im Bezug auf das symptomfreie Überleben keinen Unterschied zwischen Plastik- und Metallstent (Khan et al., 2002; Prat et al., 1998). Insgesamt spricht jedoch für Metallstents, ob endoskopisch oder perkutan eingebracht, die niedrigere Re-Interventionsrate und der kürzere Krankenhaus-aufenthalt (Vreede et al., 2000), so dass Patienten, die mit einem Metallstent versorgt sind, eine bessere Lebensqualität besitzen können (Schmassmann et al., 1996). Sollte es dennoch zu einer Okklusion eines Metallstents kommen, so werden verschiedene Verfahren zur Offenhaltung bzw. Wiedereröffnung des Stents eingesetzt wie zum Beispiel die Ballondilatation, die Lasertherapie oder die Schienung mit einer weiteren Metall- oder einer Plastikendoprothese (Adler et al., 1999; Lossef et al., 1992; Tham et al., 1998). Besteht jedoch eine akute Entzündung im Bereich der Gallengänge (Cholangitis), so wird immer zuerst eine nasobiliäre Sonde statt eines Stents eingelegt, um dessen frühzeitige Okklusion und Bakterienüberwucherung zu verhindern. Die nasobiliäre Sonde wird mehrere Tage bis zum Abklingen der Entzündung belassen und schließlich

gegen einen Plastikstent ausgetauscht. Die Offenheitsrate des eingewechselten Stents wird jedoch durch bakterielle Überwucherungen oder Tumoreinwuchs limitiert, so dass erneut Ikterus und Cholangitis auftreten, weswegen die routinemäßigen Wechsel durchgeführt werden sollten (Hoepffner et al., 1998). Ist dies dennoch der Fall, so wird wiederum die sofortige Stentextraktion mit Einlage einer nasobiliären Sonde und später erneute Re-Intervention gefordert, wodurch die Lebensqualität zusätzlich verschlechtert wird.

1.12.2 Lokoregionäre Therapie: Photodynamische Therapie

Als onkologische Therapien werden zum einem die lokoregionären Therapie-verfahren wie z.B. die photodynamische Therapie oder die Brachytherapie sowie systemische Therapien wie die Chemotherapie eingesetzt.

Bei der photodynamischen Therapie findet eine intravenöse Applikation eines Photosensitizers statt. Dieser reichert sich in malignen Gallengangszellen in doppelt so hoher Konzentration wie in gesunden Cholangiozyten an (Pahernik et al., 1998).

Anschließend findet eine Laserbestrahlung der Tumorstenose mittels ERC oder über einen perkutanen Zugang statt, wodurch es zur Bildung von Sauerstoffradikalen kommt, die zur Apoptose und/oder Nekrose von Tumorzellen führt (Oleinick und Evans, 1998; Webber et al., 1999). Nach der PDT wird ein Kunststoff- oder Metallstent eingebracht, um anschließend die Drainierung der Gallengänge zu sichern (siehe Abb. 12 und 13) (Berr et al., 2000; Dumoulin et al., 2003).



Abbildung 12: ERCP; Darstellung der Gallengänge nach PDT bei einem Patienten mit Klatskin Tumor im Stadium Bismuth IV , Patient 77

Die photodynamische Therapie stellt eine neue Form der palliativen Therapie dar, mit der möglicherweise eine Verbesserung der Lebensqualität und ein längeres Überleben erzielt werden können (Berr et al., 2000). Ortner et al. (1999) erreichte in einer Studie mit neun Patienten, die mit PDT und anschließender Stenteinlage versorgt wurden, eine ausreichend gute biliäre Drainage und eine Verbesserung der Lebensqualität mit einem mittleren Überleben von 14,6 Monaten. Ebenso gelang es Berr et al. (2000) in einer Studie mit 23 Patienten, die Klatskin-Tumoren in den Stadien Bismuth III und IV aufwiesen, ein medianes Überleben von 9,1 Monaten zu erreichen. Drei Jahre später erreichte Dumoulin et al. (2003) in seiner 2003 veröffentlichten Studie mit 34 Patienten, ein medianes Überleben von 9,9 Monaten bei einer 30- und 60-Tage Mortalitätsrate von 0%. Dabei wurde bei 19 Patienten ein Metallstent in Kombination mit der PDT zur Sicherung der biliären Drainage verwendete, statt einer Plastikprothese, die zuvor Ortner et al. (1999) und Berr et al. (2000) verwendet hatten. In einer neuen Studie von Ortner et al. (2003) wurden 39 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patientengruppe, die eine photodynamische Therapie in Kombination mit einer bilateralen Plastikstent-Versorgung erhielt, zeigte ein medianes Überleben von 493 Tagen. Im

Gegensatz dazu wies die Gruppe, die nur mit einer biliären Drainage versorgt wurde, ein medianes Überleben von 98 Tagen auf.

1.12.3 Systemische Therapie: Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie kommt als alternative onkologische Therapie zur Anwendung (vgl. Abb.2; CT zu Beginn der Chemotherapie mit Abb.13; CT 13,4 Monate nach Beginn der Chemotherapie), wobei die Indikation bei relativ niedriger Ansprechrate vorsichtig zu stellen ist (Gerhardt et al., 2002). Monotherapien mit neueren Substanzen wie Doxotaxel oder Paclitaxel zeigen lediglich Ansprechraten von 40% und weisen zudem eine hohe Toxizität auf (Jones et al., 1996; Papakostas et al., 2001; Pazdur et al., 1999). Selbst kombinierte Therapien mit Doxorubicin oder Epirubicin zeigen keine bessere Wirksamkeit (Harvey et al., 19984; Kajanti und Pyrhonen, 1994).

In der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms wird Gemcitabine mit deutlich geringerer Toxizität eingesetzt. Dieses Chemotherapeutikum zeigt Gesamtansprechraten von bis zu 36% mit einer medianen Überlebenszeit von bis zu 11,5 Monaten (Arroyo et al., 2001; Metzger et al., 1998; Penz et al., 2001). Eine Kombination von Gemcitabine mit Docetaxel hat sich dagegen mit Ansprechraten bis zu 11% nicht bewährt (Kuhn et al., 2001).

Am häufigsten wurde 5-Fluorouracil (5-FU) in klinischen Studien mit nachgewiesenen Ansprechraten von 10-13% (Choi et al., 2000) untersucht. Dabei können mediane Überlebensraten durch biochemische Modulation mit Leukoverin mit bis zu 9,5 Monaten erzielt werden. Es spielt keine Rolle, ob es sich um 3-4 wöchentliche Bolusgaben oder um eine hochdosierte Gabe als 24-h-Infusion handelt. Vergleichbare Überlebensraten weisen Kombinationen mit Mitomycin (Chen et al., 2001), mit Streptozotocin (Falkson et al., 1984) oder mit Interferon $\alpha 2-b$ (Patt et al., 1996) auf. Die Kombination von 5-FU mit Cisplatin zeigt trotz relativ hoher Ansprechraten bei anderen Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes keinen Vorteil gegenüber der Therapie mit 5-Fluorouracil/Leukovorin (Sanz-Altamira et al., 2001). Als wirkungslos hat sich eine Monotherapie mit Cisplatin (Okada et al., 1994) sowie mit dem Topoisomerase-I-Inhibitor Irinotecan erwiesen (Sanz -Altamira et al., 2001).

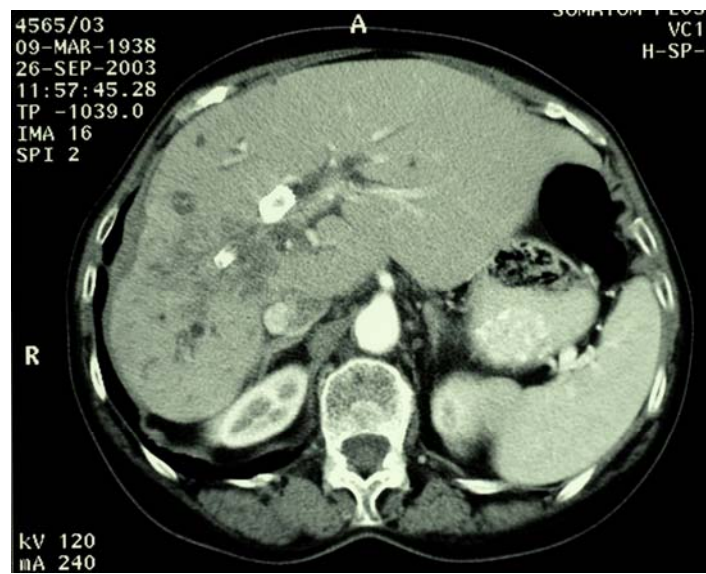


Abbildung 13: CT; 13,4 Monate nach Beginn der Chemotherapie; Patient 97

2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit besteht aus einer retrospektiven Erfassung der zwischen 1997 und 2003 im Universitätsklinikum Bonn 105 konsekutiv behandelten Patienten mit extrahepatischen Gallengangstumoren zur Beantwortung folgender Fragestellung:

- Charakteristika der Krankheitssymptome: Die Häufigkeit des Auftretens und die Art klinischer Symptome bei Diagnosestellung sollte ermittelt werden.
- Wertigkeit der verschiedenen diagnostischen Methoden: Anhand der Patientenpopulation sollte, soweit möglich, die Wertigkeit vorhandener diagnostischer Instrumente laborchemischer und bildgebender Art evaluiert werden.
- Prognosefaktoren: Es sollten auf der Grundlage der erhobenen Daten prognostische Faktoren für das Überleben identifiziert werden, welche in zukünftigen prospektiven Studien Eingang finden können.
- Überleben: Diese Studie wird zudem durchgeführt, um das Überleben der Patienten als Gesamtüberleben zu ermitteln und es in Abhängigkeit von den angewandten konservativen bzw. palliativen Therapien (wie z.B. Resektion, Stenting, PDT, Chemotherapie) zu analysieren.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientencharakteristika; Ein- und Ausschlusskriterien für die retrospektive Analyse

In die retrospektive Studie wurden von insgesamt 127 gescreenten Patienten 105 Patienten aufgenommen, die zwischen Juni 1997 und Juli 2003 mit einem extrahepatischen Gallengangskarzinom im Universitätsklinikum Bonn behandelt worden sind. Von diesen Patienten sind 49,5 % (n=52) weiblichen und 50,5 % (n=53) männlichen Geschlechts. Das mediane Alter der Patienten beträgt bei Diagnosestellung 69,8 Jahre (Range: 35,8 - 90 Jahre). Die mediane Nachbeobachtungszeit beläuft sich auf 9,4 Monate (Range: 0,4-72 Monate).

Die Einschlusskriterien werden erfüllt, wenn vom Tumor des Patienten eine positive Histologie und/oder Zytologie gewonnen werden kann. Auch beim Vorliegen eines hochsuggestiven ERCP-Befundes in Verbindung mit einem CA19-9 Wert von mehr als 500 U/ml bzw. mit einem GI-MA von mehr als 250 U/l sind die Kriterien erfüllt.

Ausgeschlossen aus der Analyse werden Patienten, bei denen in der bildgebenden Diagnostik der Verdacht auf das Vorliegen eines intrahepatischen Gallengangskarzinoms oder eines Gallenblasenkarzinoms geäußert wurde. Patienten mit einem aktiven Zweitmalignom sowie Patienten mit einer positiven Tumoranamnese für ein vorangegangenes Malignom ohne positive Histologie des Gallengangskarzinoms erfüllen ebenfalls Ausschlusskriterien.

3.2 Datenquelle

Die Identifizierung der in der Studie analysierten Patientendaten erfolgt über die Datenbanken des Zentralcomputers der Medizinischen Klinik und der Poliklinik (elektronisches Arztbriefe-archiv, elektronisches Befundarchiv der endoskopischen Abteilung) sowie der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie mit anschließender Aufarbeitung aller relevanten Befunde mit Hilfe der Patientenakten aus

den jeweiligen Zentralarchiven. Zudem werden fehlende Daten mit Hilfe der Datenbanken der endoskopischen Abteilung, der Ultraschallabteilung, der Medizinischen und Chirurgischen Ambulanzen, des Zentrallabors und des Tumormarker-Labors sowie durch die Unterstützung des pathologischen Institutes ergänzt.

Zur weiteren Verlaufskontrolle der Patienten, die in die ambulante Betreuung der Hausärzte entlassen wurden, erfolgt die telefonische Kontaktierung der jeweiligen Hausärzte. Nachfolgend werden diesen speziell auf den Krankheitsverlauf der Patienten zugeschriebene Fragebögen übersandt.

Schließlich wurden in einigen Fällen Briefe an die entsprechenden Standesämter verschickt, um genaue Daten im Bezug auf das Überleben der Patienten zu erhalten.

3.3 Datenerhebungen bei Diagnosestellung und im Verlauf

- klinische Symptome
- Laborparameter (Hämatologie, Biochemie, Tumormarker)
- Bildgebende Diagnostik (Sono, CT, MRT, ERCP, MRCP, PTC)
- Endoskopische und radiologische Interventionen (ERCP, PTC)
- Chirurgische Therapie
- PDT und Chemotherapie
- Überleben

3.4 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgt unter Zuhilfenahme der Excel-(Microsoft, Mountain View, CA, USA) sowie der SPSS (SPSS Worldwide, Chicago, IL, USA) Software.

Die vergleichende Analyse des Patientenüberlebens wird nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei die statistische Signifikanz mit dem Log-Rank-Test und dem Breslow-Test ermittelt wird. Die Univarianz-Multivarianzanalyse erfolgt nach der COX-Regressionsanalyse. P-Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Einleitung

Insgesamt können Daten von 105 Patienten in unserer Studie ausgewertet werden. Auf die Mehrzahl der Patienten mit 69,5% (n=73) trifft dabei das primäre Einschlusskriterium der positiven pathologischen Gewebeanalyse zu. Weitere 10,5% (n=11) der Patienten werden aufgrund ihrer ERCP-Befunde und CA 19-9 Werte in der Studie miterfasst. Bei den übrigen 20% (n=21) der Patienten wird eine suggestive ERCP im Zusammenhang mit einem progredienten Krankheitsverlauf festgestellt.

Differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden 22 (17,3%) der 127 gescreenten Patienten, da sie zum Teil unter primär-intrahepatischen Cholangiozellkarzinomen, Gallenblasenkarzinomen, Papillenkarzinomen oder Pankreaskopfkarzinomen leiden oder allein die oben erwähnten Einschlusskriterien nicht erfüllen können.

4.1.1 Demographie

Die Geschlechterverteilung beträgt 52 weibliche zu 53 männlichen Patienten.

Das mediane Alter liegt bei 69,8 Jahren (Range: 0,4-72 Monate).

4.2 Diagnostik

4.2.1 Symptome bei Diagnosestellung

Die klinischen Symptome zum Diagnosezeitpunkt können wie folgt erfasst werden (siehe Tab. 2):

	Pruritus	Schmerzen	Ikterus	Fieber	Gewichtsverlust	Aszites
Anzahl	34	24	75	9	45	11
Prozent insgesamt	32,4%	22,9%	71,4%	8,6%	42,9%	10,5%
davon mit Stent als Vorversorgung	16 (47,1%)	7 (29,2%)	33 (44%)	7 (77,8%)	21 (46,7%)	4 (36,4%)

Tabelle 2: Symptome bei Diagnosestellung

Dabei tritt am häufigsten ein Ikterus (71,4%) gefolgt von Gewichtsverlust (42,9%), Pruritus (32,4%), Schmerzen (22,9%), Aszites (10,5%) und am wenigsten häufig Fieber (8,6%) auf.

Die folgende Tabelle 3 stellt die Häufigkeit des kombinierten Auftretens der Symptome dar:

	Anzahl	Anteil am Gesamtkollektiv
Pruritus mit Ikterus	27	25,7 %
Pruritus ohne Ikterus	7	6,7 %
Ikterus mit Pruritus	27	25,7 %
Ikterus ohne Pruritus	48	45,7 %
Pruritus mit Schmerzen	7	6,7 %
Pruritus ohne Schmerzen	27	25,7 %
Schmerzen mit Pruritus	7	6,7 %
Schmerzen ohne Pruritus	17	16,2 %
Ikterus mit Schmerzen	21	20 %
Ikterus ohne Schmerzen	54	51,4 %
Schmerzen mit Ikterus	21	20 %
Schmerzen ohne Ikterus	3	2,9 %
Ikterus mit Aszites	8	7,6 %
Ikterus ohne Aszites	67	63,8 %
Aszites mit Ikterus	8	7,6 %
Aszites ohne Ikterus	3	2,9 %
Ikterus mit Fieber	6	5,7 %
Ikterus ohne Fieber	69	65,7 %

Tabelle 3: Kombination der Symptome bei Diagnosestellung

Hierbei fällt auf, dass die Patienten, die an einem Pruritus leiden (n=34) auch zu 79,4% einen Ikterus aufweisen, wobei umgekehrt weitaus weniger als die Hälfte (=36%) der ikterischen Patienten auch an Pruritus leiden, d.h., wenn Pruritus auftritt, dann bis auf wenige Ausnahmen in Kombination mit einem Ikterus.

Zudem finden wir in unserer Studie das typische differentialdiagnostische Merkmal des „Schmerzlosen Ikterus“ mit 72%.

Keine deutlichen Zusammenhänge können bei Pruritus und Schmerzen bzw. Ikterus und Fieber herausgestellt werden.

4.2.2 Vorversorgung

Bei der Erstaufnahme der Patienten, die aus einem externen Krankenhaus in das Bonner Uniklinikum verlegt bzw. zuvor zur biliären Ableitung extern behandelt worden sind, kann auch deren Vorversorgung miterfasst werden (siehe Diagramm 1). Insgesamt sind bei Erstaufnahme die Gallenwege bereits bei 41,9% der Patienten (n= 44) endoskopisch-retrograd oder perkutan-transhepatisch drainiert. Von diesen 44 drainierten Patienten sind lediglich 9,1% der Erkrankten (n=4) mit einer nasobiliären Sonde behandelt.

Eine Stenteinlage mittels ERCP ist mit 84,1% der extern behandelten Patienten (n=37) die dominante Therapie. Davon wird bei der Mehrzahl der Patienten mit 77,3% (n=34) ein Plastikstent in die Gallengänge eingebracht, während die Minderheit mit 4,5% (n=2), bereits mit einem Metallstent versorgt, zur Erstaufnahme in das Universitätsklinikum verlegt worden sind.

Mittels der perkutanen transhepatischen Cholangiographie, die als Alternative beim Nichtgelingen der ERCP eingesetzt wird, wird bei 9,1% der Erstaufnahmen (n=4) eine Drainage gelegt.

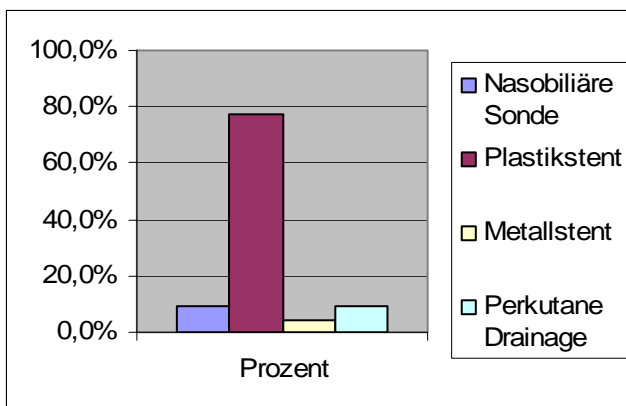


Diagramm 1: Art der Versorgung bei Verlegung

4.2.3 Lokalisation der extrahepatischen Tumoren

Bei der zur Erstaufnahme angewandten Lokalisationsdiagnostik, die mit Hilfe von ERCP-Bildern bei 103 Patienten (98,1%) durchgeführt wird, wenden wir zur Einteilung der hiliären Cholangiokarzinome die Bismuth-Klassifikation an. Insgesamt zeigen die ERCP- Befunde bei 96 Patienten (93,2%) eine Tumorstenose im Hepatikusgabelbereich, über deren Häufigkeit bezogen auf die einzelnen Bismuth-Stadien das Diagramm 2 Aufschluss gibt. Weitere 7 Befunde (6,8%) führen zur Diagnose eines distalen Cholangiokarzinoms.

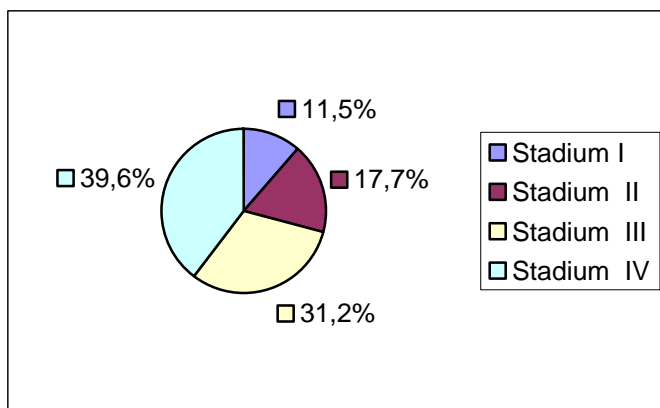


Diagramm 2: Bismuth Klassifikation

Der Hauptanteil (66,7%) der 96 an einem Klatskin-Tumor erkrankten Patienten hat entweder einen Klatskin-Tumor vom Bismuth-Typ IV (=39,6%) oder vom Typ III (=31,2%).

Nur 17,7% der Patienten weisen einen Klatskin-Tumor vom Bismuth-Typ II auf, und bei einer deutlichen Minderheit der Patienten (11,5%) zeigt sich ein Klatskin-Tumor vom Bismuth-Typ I.

4.2.4 Laborchemische Veränderungen bei Diagnosestellung

Neben den Symptomen bei Aufnahme und der Erfassung der Vorversorgung der Patienten finden auch die Laborparameter bei Diagnosestellung Beachtung.

Folgende Parameter werden analysiert:

- Gesamt-Bilirubin
- Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ-GT)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Glutamatpyruvattransaminase (GPT)
- entzündungsspezifische Akute-Phase-Protein (CRP)
- Leukozytenanzahl
- Thromboplastinzeit (Quick)
- Carcinom Antigen 19-9 (CA19-9)
- GI-MA Norm

Die Tabelle 4 stellt die statistische Verteilung (Mittelwert; Median etc.) der Laborparameter, berechnet nach der COX-Regressionsanalyse dar.

	Bili- rubin (mg/dl)	γ-GT (U/l)	AP (U/l)	GPT (U/l)	CRP (mg/dl)	Leuko- zyten (G/l)	Quick (%)	CA 19-9 (U/ml) korri- giert *
Anzahl	105	105	105	104	104	105	105	88
Mittelwert	10,29	304,64	546,28	84,26	26,47	10,14	96,92	2300,45
Standard- abweichung	11,63	340,23	503,33	82,60	42,80	9,35	23,41	6505,59
Median	9,07	211,50	363	61,50	9,15	8,35	98,50	386,55
Minimum	0,28	16,00	26	8	0,06	3,6	36	0,50
Maximum	94,00	2637	2770	464	207	95	90	48770

Tabelle 4: Laborparameter bei Diagnosestellung

* Innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurde das Testverfahren für den Tumormarker CA19-9 auf einen neuen Assay umgestellt. Dabei änderte sich der Referenzbereich auf die Hälfte des vormals gültigen Bereiches (CA 19-9: <80 U/ml auf GI-MA <40 U/ml). Um eine gemeinsame Gesamtauswertung des Tumormarkers zu ermöglichen, wurden die GI-MA-Werte mit 2 multipliziert. Die Datenmenge aus CA19-9 (alt) und GI-MA (-2) wurde als CA19-9 korrigiert bezeichnet.

Bei Diagnosestellung ist das mediane Gesamtbilirubin (9,07mg/dl; Range 0,28-94mg/dl) deutlich, nämlich ca.15-fach gegenüber der Norm erhöht.

Der Wert für die γ -GT liegt mit einem Median von 211,5U/l (Range 16-2637U/l) über dem 11-fachen der Norm. Die AP ist mit 363U/l (Range 26-2770 U/l) etwa 3,5-fach erhöht, die GPT ist mit 61,5U/l (Range 8-464 U/l) ca. 2,8-fach erhöht, während der mediane CRP-Wert mit 9,15mg/dl (Range 0,06-207mg/dl) nur ca. 2-fach gegenüber der Norm angestiegen ist. Zudem erweisen sich die CRP-Werte von den resezierbaren Tumoren als nicht signifikant verschieden von den lediglich konservativ behandelbaren Tumoren.

Unter den Laborwerten der Hämatologie zeigen sich keine Abweichungen von den Normwerten. Der mediane Wert der Leukozytenanzahl liegt mit 8,35G/l (Range 3,6-95G/l) und der mediane Quick-Wert mit 98,5% (Range 36-190%) im Normbereich.

Allerdings korrelieren erhöhte CRP-Werte mit einer Leukozytose, wobei sich diese im Gegensatz zum CRP in der Cox-Regressionsanalyse nicht als signifikant herausstellt.

Unter den Tumormarkern ist der mediane Wert des CA19-9 mit 386,55U/ml (Range 0,50-48770U/ml) 4,83-fach gegenüber dem Normwert erhöht, während der etwas ältere Tumormarker GI-MA/Norm einen Median von 265U/ml (Range 2,50-24385U/ml) aufweist und damit 6,625-fach erhöht ist.

4.2.5 Diagnostische Verfahren

Bei der Diagnosestellung, der Evaluation der Tumorausdehnung und der Suche nach Fernmetastasen werden als bildgebende Diagnostik die Sonographie (Sono), die endoskopisch-retrograde-Cholangio-Pankreatikographie (ERCP), die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanztomographie (MRCP) und Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt.

Von den 105 Patienten werden insgesamt 103 Patienten (98,1%) mit der Sonographie, 103 Patienten (98,1%) mit der ERCP und 72 Patienten (68,6%) mit der Computertomographie untersucht. Eine MRT mit MRCP wird bei 30 Patienten (28,6 %) und eine PET bei 1 Patienten (0,9 %) durchgeführt.

Im Rahmen der Sonographie-Diagnostik wird bei 80,6% der Patienten (n=83) eine Gangdilatation ohne direkten Tumornachweis diagnostiziert. Unauffällige Sonographie-Befunde ergeben sich hingegen in 14,5% der Fälle (n=15) und 4,8% der Untersuchungen (n=5) lassen keine eindeutige Beurteilbarkeit zu.

Mit Hilfe der ERCP lässt sich bei 100% eine Tumorstenose darstellen, wobei 93,2% (n=96) der Stenosen einem Klatskin-Tumor und 6,8% (n=7) einem distalen Cholangiokarzinom zugeordnet werden können.

Durch das Untersuchungsverfahren der CT wird bei 48,6% der Patienten (n=35) eine Gangdilatation und bei 41,7% (n=30) ein Klatskin-Tumor festgestellt. Zudem zeigt die CT bei 51,9% der Patienten (n=27) mit einer positiven Tumor Diagnose vergrößerte Lymphknoten im Abdomen. Insgesamt ist die CT-Untersuchung lediglich bei 8,3% der Patienten (n=6) unauffällig bzw. bei 1,4% (n=1) nicht beurteilbar.

Die Untersuchung der MRT mit MRCP ergibt in 40% der Fälle (n=12) eine Gangdilatation und in 50% (n=15) einen Klatskin- bzw. in 6,7% (n=2) einen distalen Tumornachweis. Keinen auffälligen Befund zeigt die MRT/MRCP-Untersuchung in 3,3% (n=1) der Fälle.

Mit Hilfe der PET (ein untersuchter Patient) gelingt der Nachweis eines Klatskin-Tumors bei diesem Patienten.

Die Häufigkeit der Befunde in den einzelnen Untersuchungsverfahren ist in der folgenden Tabelle 5 dargestellt.

	unauf- fälliger Befund	Gang- Dilatation	Klatskin- Tumor	Distaler Tumor	nicht eindeutig beurteilbar	unter- suchte Patienten	Anteil am Gesamt- kollektiv
Sono	14,6% (n=15)	80,6% (n=83)	–	–	4,8% (n=5)	103	98,1%
ERCP	–	–	93,2% (n=96)	6,8% (n=7)	–	103	98,1%
CT	8,3% (n=6)	48,6% (n=35)	41,7% (n=30)	–	1,4% (n=1)	72	68,6%
MRT mit MRCP	3,3% (n=1)	40% (n=12)	50,% (n=15)	6,7% (n=2)	–	30	28,6%
PET	–	–	100% (n=1)	–	–	1	0,9%

Tabelle 5: Befunde der einzelnen Untersuchungsverfahren

Mittels der ERCP wurde bei allen untersuchten Patienten eine Stenose der Gallenwege dargestellt und der Verdacht auf das Vorliegen eines Gallengangskarzinoms geäußert.

An ihr ließen sich die anderen bildgebenden Verfahren wie folgt messen:

Ein direkter Tumornachweis gelingt mit dem diagnostischen Verfahren der MRT mit MRCP bei insgesamt 56,7% und mit Hilfe der CT in 41,7% der Untersuchungen.

Mit Hilfe der Sonographie können lediglich Gallengangsdilatationen dargestellt werden, mit 83 von 103 Befunden (80,6%) jedoch in großer Anzahl. Die geringste Zahl an unauffälligen Befunden ergibt sich bei der Untersuchung mit der MRT/MRCP mit 3,3%, während die Sonographie mit 14,5% die höchste Zahl zeigt.

4.2.6 Histologischer und Zytologischer Tumornachweis

Bei 104 Patienten (99%) werden eine Bürstenzytologie und/oder eine Zangen-Biopsie gewonnen.

Von diesen 104 Patienten werden von 58 Patienten (55,8%) Biopsien zur zytologischen Untersuchung und von 86 Patienten (82,7%) Zangen-Biopsien zur histologischen Untersuchung herangezogen. In der Tabelle 6 sind die Befunde der beiden Gewebeuntersuchungstechniken zusammengestellt:

	Unauffälliger Befund	Dysplasie	Tumor	biopsierte Patienten	Anteil am Gesamtkollektiv
Zytologie (Bürstenzytologie)	53,4% (n=31)	24,1% (n=14)	22,4% (n=13)	58	55,8%
Histologie (PE-Zange)	20,9% (n=18)	22,1% (n=19)	57% (n=49)	86	82,7%

Tabelle 6: Zytologische und Histologische Befunde

Bei 44 Patienten (42,3%) lagen histologische und zytologische Befunde vor, beide Gewebeproben waren lediglich bei 15,9% gleichzeitig positiv, bei 9,1% dysplastisch und bei 27,3% negativ. Weiterhin konnten bei 47 Patienten (45,2%) nur histologische Befunde und bei 13 Patienten (12,5%) nur zytologische Befunde mit einbezogen werden.

4.3 Kurativ intendierte Therapie

4.3.1 Chirurgische Resektion

In unserer Studie wurden auch Patienten mit einbezogen, bei denen eine operative Intervention, wie die explorative Laparotomie und/oder eine operative Therapie wie die kurative und palliative Operation durchgeführt wird.

Insgesamt erhalten 32 der 105 Patienten (30,5%) eine explorative Laparotomie. Bei 4 dieser Patienten (12,5%) stellt sich der Tumor als inoperabel dar. Von unseren 105 Patienten, kann demnach bei 4 Patienten aufgrund der Laparoskopie-Befunde sowie bei den übrigen 73 Patienten, bei denen sich die Inoperabilität ihres Tumors bereits in der Bildgebung darstellte, keine kurative oder palliative Operation durchgeführt werden. Folgenden Kontraindikationen ergeben sich bei den 77 (73,3%) als inoperabel diagnostizierten Patienten (siehe Diagramm 3).

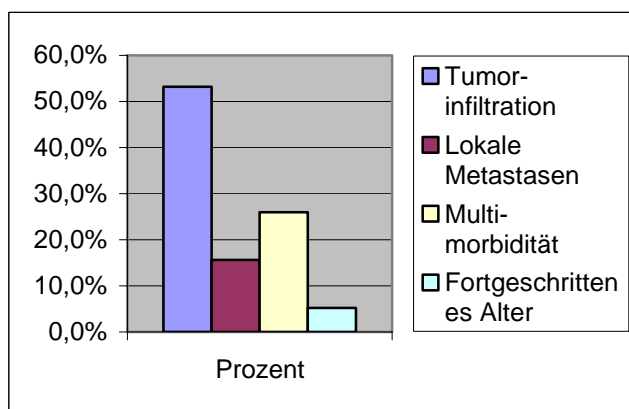


Diagramm 3: OP-Kontraindikationen (n=77)

Eine Operative Kontraindikation stellt sich bei der deutlichen Mehrheit der Patienten (53,2%), aufgrund einer Tumorerinfiltration in die Leber oder Lebergefäße. Die zweithäufigste Ursache der Inoperabilität ist die Multimorbidität (26%). Lediglich eine geringe Anzahl der Patienten kann aufgrund eines lokalen Metastasen-Befundes nicht operiert werden.

Bei den 28 Patienten, die schließlich einer operativen Therapie zugeführt werden, beträgt das durchschnittliche Alter 63,4 Jahre. Es werden sechs verschiedene operative Verfahren angewandt wie die Partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple, die Hepatikusgabelresektion mit Hemihepatektomie, die erweiterte Hemihepatektomie mit partieller Pfortaderresektion, die Choledochusreversion, die atypische Leberresektion sowie die orthotope Lebertransplantation (siehe Tab. 7).

	Anzahl (n=28)	Anteil an den operierten Patienten
Kausch-Whipple OP	6	21,4 %
Hepaticusgabel-Resektion	5	17,9 %
erweiterte Hemihepatektomie	8	28,6 %
Choledochusreversion	6	21,4 %
atypische Leberresektion	1	3,6 %
orthotope Lebertransplantation	2	7,1 %

Tabelle 7: Art der Operation

Bei der Mehrzahl der Patienten mit 28,6% (n=8) wird eine erweiterte Hemihepatektomie mit partieller Pfortaderresektion durchgeführt. Die Operation nach Kausch-Whipple erhalten 21,4% (n=6) der Patienten und bei 17,9% (n=5) der Patienten wird eine Hepaticusgabelresektion mit Hemihepatektomie durchgeführt. Die Choledochusreversion wird in 21,4% der Fälle (n=6) angewandt, eine atypische Leberresektion bekommen 3,6% der Patienten (n=1), und eine Lebertransplantation wird in 7,1% der Fälle (n=2) durchgeführt.

Als Rekonstruktion wird bei der operativen Therapie die Pankreogastrostomie mit Gastrojejunostomie und Hepaticojejunostomie angewandt, die Hepatico-jejunostomie mit Y-Schlinge, sowie das allogene Lebertransplantat werden als weitere Möglichkeiten miteinbezogen (siehe Diagramm 4).

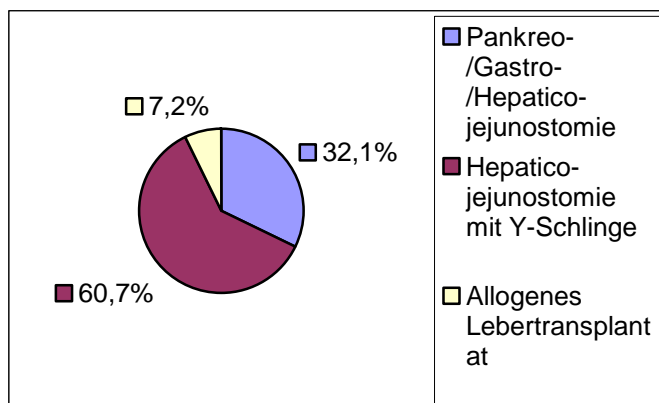


Diagramm 4: Rekonstruktion

Von den chirurgischen Interventionen werden 32,1% (n=9) mit einer Pankreo-/Gastro-Hepaticojejunostomie als Rekonstruktion beendet und 60,7% (n=17) mit einer Hepaticojejunostomie mit Y-Schlinge.

Ein allogenes Lebertransplantat wird bei 7,2% der operierten Patienten (n=2) eingesetzt. Anschließend erfolgt die Anastomisierung der Arteria hepatica, der Pfortader und der Gallenwege.

Zudem kann der Resektionsgrad bei 20 der 28 Operationen bestimmt werden, wie folgende Tabelle zeigt (Diagramm 5):

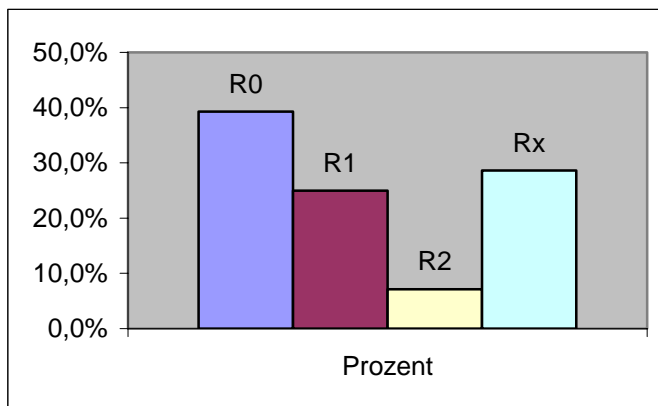


Diagramm 5: Resektionsgrad

Von den 28 operierten Patienten erhalten 39,3% eine R₀ Resektion, die als prognostischer Wert für das Langzeitüberleben von größter Bedeutung ist. Weitere 25% der Operierten können lediglich R₁ bzw. 7,1% R₂ reseziert werden. Bei 28,6% kann kein eindeutiger Resektionsgrad bestimmt werden.

Die lokale Ausbreitung des Primärtumors wird anhand des Tumor-Stagings beschrieben, worüber die Diagramme 6 und 7 Auskunft geben.

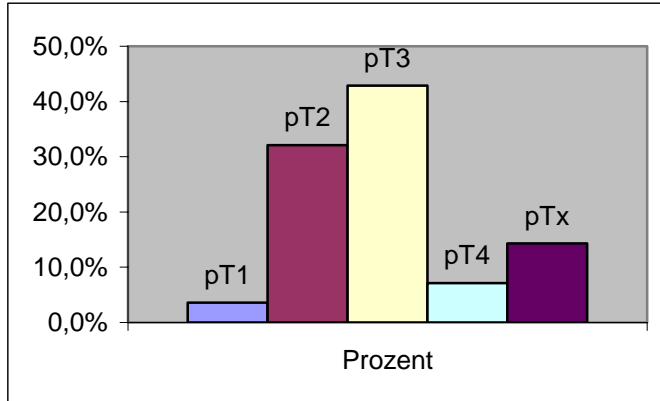


Diagramm 6: Tumorstadium (Staging)

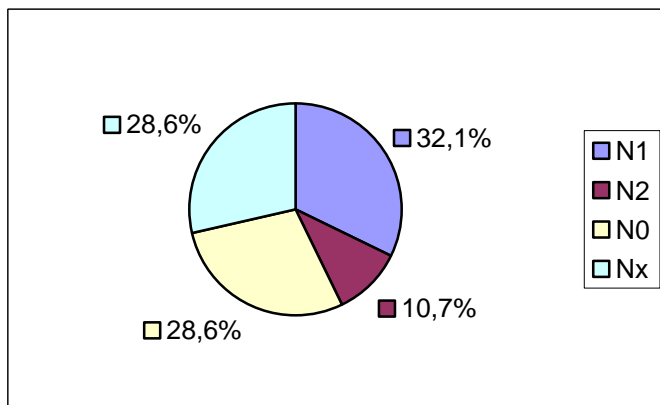


Diagramm 7: Metastasierung (Staging)

Lediglich ein Tumor wird als pT₁ (3,6%) und somit nur auf das subepitheliale Bindegewebe oder auf die fibromuskuläre Schicht der Gallengänge begrenzt beschrieben, während bei 32,1% der pT₂ eine Infiltration des perifibromuskulären Bindegewebes besteht. Bei 42,9% der Tumoren besteht ein pT₃ Stadium und 7,1% der Tumoren werden als T₄ beschrieben (siehe auch Tab. 1). Somit weisen die meisten Operierten einen Tumor auf, der bereits in die Leber, Gallenblase, Pankreas und/oder

Vena portae bzw. Arteria hepatica propria infiltriert. Bei 4 der operierten Patienten (14,3%) kann kein eindeutiges Staging der Tumorausbreitung erfolgen.

Eine lymphogene Ausbreitung mit Metastasen in 1-3 regionäre Lymphknoten, was durch das Staging N₁ ausgedrückt wird, kann bei 9 Patienten (32,1 %) diagnostiziert werden. Das Staging N₂, d.h. mehr als 4 regionäre Lymphknoten sind befallen, wird bei 3 Patienten (10,7%) erfasst.

Ein negativer Lymphknotenbefall (= N₀) kann bei nur 8 Patienten (28,6%) diagnostiziert werden, während bei weiteren 8 Patienten (28,6%) der Lymphknoten-Status unbekannt bleibt (= N_x).

Die Tumordifferenzierung reicht vom mittleren Grad der Differenzierung bis zum anaplastischen Tumor (siehe Diagramm 8).

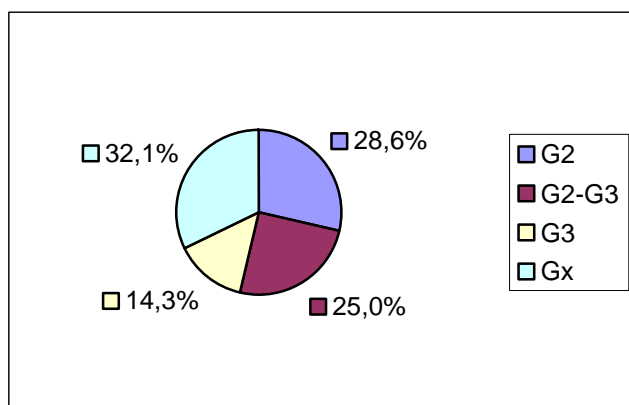


Diagramm 8: Grading

Nach Grading 2 werden die meisten Tumoren mit 28,6% (n=8) der operierten Patienten eingestuft, zwischen G₂ und G₃ werden 25% (n=7) der Tumorgewebe eingeordnet.

Ein anaplastischer Tumor wird in 14,3% (n=4) der Fälle diagnostiziert.

Der Differenzierungsgrad des Tumors kann bei 32,1% (n=9) nicht bestimmt werden.

4.4 Palliative Therapie

4.4.1 Biliäre Drainage

Die Patienten mit Stentversorgung bei Diagnosestellung können zunächst in zwei Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe besteht aus den 44 (41,9%) unserer 105 Patienten (siehe 4.2.2 Vorversorgung), die auswärts bereits mit einer nasobiliären Sonde, einem Plastikstent, einem Metallstent oder einer perkutanen Drainage versorgt worden waren. Die zweite Gruppe umfasst die übrigen 61 Patienten (58,1%), deren Gallengänge bei Erstaufnahme noch nicht drainiert waren. Bei der Erstversorgung in unserer Klinik erhalten die Patienten folgende Stentversorgung (siehe Tab. 8):

Neueinlage	Vorversorgung				
	mit NBS (n=4)	mit Plastikstent (n=34)	mit Metallstent (n=2)	mit perkutaner Drainage (n=4)	ohne Vorver- sorgung (n=61)
NBS+anschließend Plastikstent	—	12 (35,3%)	—	—	15 (24,6%)
NBS+anschließend Metallstent	—	2 (5,9%)	—	—	—
Plastikstent	3 (75%)	15 (44,1%)	—	—	26 (42,6%)
Metallstent	1 (25%)	1 (2,9%)	—	1 (25%)	3 (4,9%)
perkutane Drainage	—	—	—	1 (25%)	—
keine Drainage	—	4 (11,8%)	—	2 (50%)	17 (27,9%)
ohne Drainagenwechsel	—	—	2 (100%)	—	—

Tabelle 8: Stentversorgung bei Erstaufnahme

In der Gruppe der Vorversorgten wird deutlich, dass:

- bei der Mehrzahl der Patienten mit nasobiliärer Sonde (75%) diese durch einen Plastikstent ersetzt wird,
- mehr als 3/4 der mit Plastikstent Vorversorgten entweder direkt einen neuen Plastikstent eingelegt bekommen (44,1%) oder zuvor eine nasobiliäre Sonde (35,3%) erhalten,
- insgesamt bei 7 der vorversorgten Patienten nach der Erstversorgung in unserer Klinik die Gallengänge über einen Metallstent drainiert werden, wobei 2 Patienten bereits bei Aufnahme mit einem Metallstent vorversorgt waren.

In der Gruppe der ohne Vorversorgung aufgenommenen Patienten findet folgende Stentversorgung statt:

- Die deutliche Mehrzahl dieser Patienten erhält primär einen Plastikstent (41%) oder muss vorerst mit einer nasobiliären Sonde (25%) behandelt werden, um anschließend einen Plastikstent eingelegt zu bekommen.
- Nur 3 Patienten erhalten primär einen Metallstent, und bei 17 Patienten müssen vorerst die Gallengänge nicht drainiert werden.

Im weiteren Klinikaufenthalt der Patienten werden aus therapeutischen Gesichtspunkten (Plastikstents müssen alle 3-4 Monate gewechselt werden) weitere Stentwechsel durchgeführt (siehe Tab. 9).

aus therapeutischen Gründen durchgeführte Stentwechsel (n=46)							
	1 Wechsel	2 Wechsel	3 Wechsel	4 Wechsel	5 Wechsel	10 Wechsel	11 Wechsel
Anzahl der gestenteten Patienten	18	15	7	2	2	1	1
Anteil an allen erfolgten Stentwechseln	39,1%	32,6%	15,2%	4,3%	4,3%	2,2%	2,2%

Tabelle 9: Häufigkeit der Stentwechsel beim einzelnen Patienten im weiteren Krankheitsverlauf

Die Mehrheit der Patienten erhält im weiteren Verlauf einen Wechsel ihres Plastikstents (39,1%), wobei auch zwei (32,6%) und drei (15,2%) Stentwechsel nicht viel seltener sind (siehe Tab. 10). Ausnahmen bilden zwei Patienten, bei denen 10 bzw. 11mal der Stent gewechselt werden muss. Der mittlere Stentwechsel pro Patient beträgt 2,35mal mit einer mittleren Anzahl von 2,49 Plastikstents pro Patient. Das Maximum liegt bei 12 Plastikstents bei einem Patienten mit anschließender Einlage eines Metallstents.

Die 46 Stentwechsel erfolgen 20mal (43,5%) als routinemäßiger Stentwechsel und 26mal (56,5%) wegen Stentokklusion durch bakterielle Überwucherung oder Tumoreinwuchs.

Stentwechsel aufgrund einer Stentverlegung (n=26)						
	1 Wechsel	2 Wechsel	3 Wechsel	5 Wechsel	6 Wechsel	7 Wechsel
Anzahl der gestenteten Patienten	15	6	2	1	1	1
Anteil an allen erfolgten Stentwechseln	57,7%	23,1%	7,7%	3,8%	3,8%	3,8%

Tabelle 10: Häufigkeit der Stentwechsel aufgrund einer Stentverlegung beim einzelnen Patienten

Maximal muss bei einem Patienten 7mal der Stent wegen einer Verlegung des Lumens gegen einen neuen Plastikstent ausgetauscht werden. Bei der Mehrzahl der Patienten (57,7%) erfolgt diese Intervention aus dem genannten Grund jedoch nur einmal.

Im weiteren Verlauf werden 36 Plastikstents durch einen Metallstent ersetzt. 7 der insgesamt 36 mit Metallstent versorgten Patienten erhalten primär einen Metallstent, d.h. 29 Patienten bekommen zuvor Plastikstents eingelegt. 31% dieser Patienten haben vorher schon drei Plastikstents, 27,6% haben zwei Plastikstents und 20,7% haben zuvor einen Plastikstent erhalten.

Schließlich wird bei 8 Patienten, die zuvor alle im Durchschnitt mit 3,2 Plastikstents versorgt wurden, eine Yamakava-Drainage eingelegt.

Eine perkutane Drainage via PTCD erhalten insgesamt 16 Patienten, von denen 13 Patienten eine, ein Patient 2 und zwei Patienten 5 perkutane Drainagen eingelegt bekommen.

Im weiteren Krankheitsverlauf zeigt sich, dass die mittlere Offenheitsrate eines Plastikstents 80,2 Tage mit einer medianen Offenheitsrate von 69 Tagen (Range: 6-259 Tage) beträgt.

4.4.2 Lokoregionäre Therapie: Photodynamische Therapie

Als palliative Therapien erhalten die in unserer Studie analysierten Patienten eine lokoregionäre photodynamische Therapie und/oder eine systemische Chemotherapie. Insgesamt erhalten von unseren 105 Patienten 30 Patienten (28,6%) eine photodynamische Therapie.

Bei 29 der mit PDT behandelten Patienten (96,7%) wird diese palliative Therapie durchgeführt, da ein konservativ-operatives Vorgehen nicht möglich ist. Die operativen Kontraindikationen stellen sich folgendermaßen dar: Die Mehrzahl der mit PDT behandelten Patienten (n=14; 48,3%) können aufgrund einer Tumordinfiltration nicht operiert werden, bei weiteren 10 Patienten (34,5%) besteht eine operative Kontraindikation wegen Multimorbidität und fortgeschrittenen Alters, und die übrigen 6 Patienten (20,7%) zeigen Lebermetastasen.

Eine Ausnahme besteht bei einem Patienten, der sowohl operiert wird als auch eine PDT erhält. Dieser Patient erleidet ein Jahr nach einer partiellen Duodenopankreatektomie ein Tumorrezidiv und kann daraufhin lediglich palliativ mit der PDT behandelt werden.

Die häufigste Diagnose der mit PDT behandelten Patienten ist mit 63,3% (n=19) ein Klatskin-Tumor im Bismuth-Stadium IV, gefolgt von 13,3% (n=4) im Bismuth-Stadium III. Bei jeweils 10% (n=3) der mit PDT behandelten Patienten wird ein Klatskin-Tumor im Bismuth-Stadium II bzw. I diagnostiziert. Ein Patient (3,3%) leidet an einem distalen Tumor.

Positive Histologien finden sich bei den mit PDT behandelten Patienten lediglich in 23,3% der Fälle (n=7), während es sich bei der Mehrzahl der mit PDT behandelten

Läsionen um zytologische Dysplasien und nicht um eindeutig sicher nachgewiesene Tumoren handelt. In 36,7% (n=11) der Fälle liegen histologisch als unauffällig beschriebene Befund vor, von denen einer zytologisch als positiv diagnostiziert wird und zwei als Dysplasien beschrieben werden. Bei allen Patienten ohne histologische oder zytologische Sicherung liegen ein hoch suggestiver ERCP-Befund und eine deutliche Erhöhung des CA19-9 vor.

Betrachtet man den vorausgegangenen Krankheitsverlauf dieser 30 mit PDT behandelten Patienten, so zeigt sich, dass die Mehrzahl dieser Patienten bei Aufnahme nicht vorversorgt ist. Bei lediglich 40% sind die Gallengänge bereits drainiert: Mit einem Plastikstent sind 9 Patienten (75%), mit einer nasobiliären Sonde sind 2 Patienten (16,7%) und mit einem Metallstent ist 1 Patient (8,3%) vorversorgt.

Bis zum jeweiligen Beginn der Photodynamischen Therapie werden 29 dieser 30 Patienten (96,7%) mit weiteren Kunststoff-Drainagen versorgt (siehe Tab. 11).

eingesetzte Plastikstents bis zur 1. PDT (ohne Berücksichtigung von Vorversorgung) (n=32)									
Anzahl der eingesetzten Plastikstents	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Anzahl der gestenteten Patienten	1	9	9	6	4	1	1	1	1
Anteil an allen erfolgten Stentwechseln	3,1%	28,1%	28,1%	18,8%	12,5%	3,1%	3,1%	3,1%	3,1%

Tabelle 11: Versorgung mit Plastikstents bis zur 1. PDT

Außerdem erhalten 6 Patienten (20%) nach ihrer PDT eine Chemotherapie, die als weitere palliative Therapie in der Behandlung extrahepatischer Gallengangstumoren angesehen ist. Bei 3 dieser Patienten (50%) wird eine Kombination von Thalidomid und Gemcitabine angewandt, während bei 2 Patienten (33,3%) eine Monotherapie mit Thalidomid durchgeführt wird und 1 Patient (16,7%) Gemcitabine als Chemotherapeutikum erhält.

Insgesamt erweist sich die PDT, welche bei 30 unserer Patienten durchgeführt wird, in der Kaplan-Meier-Analyse als signifikant ($p=0,016$) in Bezug auf eine mediane verlängerte Überlebenszeit unter den nur palliativ behandelten Patienten (12,53 Monaten vs. 5,17 Monate).

4.4.3 Systemische Therapie: Chemotherapie

Das folgende Diagramm 9 stellt die applizierten Chemotherapieregime dar.

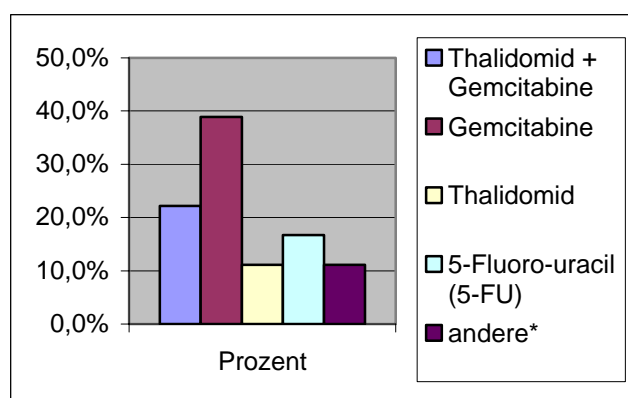


Diagramm 9: Chemotherapie

*Zu den anderen Chemotherapeutika zählen eine Behandlung mit Mitomycin und Irinotecan und eine weitere Therapie mit Doxorubicin in Kombination mit Cisplatin.

Von den insgesamt 18 Patienten (17,1%), die sich einer Chemotherapie unterziehen, wird die Mehrzahl der Patienten (38,9%) mit Gemzar als Chemotherapeutikum, 11,1% der Patienten mit Thalidomid und 22,2% mit einer Kombination von beiden behandelt. Mit 5-FU werden 16,7% der Patienten therapiert, teils in Kombination mit Mitomycin. Andere Chemotherapeutika werden in 2 Fällen (11,1%) verwandt. Dazu gehört eine Therapie mit Mitomycin und Irinotecan, eine weitere mit Cisplatin und Doxorubicin. Außerdem befinden sich unter diesen 18 Patienten 4, die sich zuvor einer Operation unterzogen haben, jedoch ein Rezidiv erlitten haben und jetzt ebenfalls mit einer Chemotherapie behandelt werden.

4.5 Medianes Überleben

Im Zeitraum, in dem die Studie durchgeführt wird, verstarben 88 von den insgesamt 105 Patienten (83,8%) mit einer medianen Überlebenszeit von 7,6 (Range: 0,7-55,1) Monaten. Bei 41 (46,6%) der 88 verstorbenen Patienten ist die genaue Todesursache bekannt, wobei diese in Cholangitis, Tumorkachexie und Andere unterteilt wird. Unter einer Cholangitis verstarb mit 53,7% die deutliche Mehrheit der Patienten, während lediglich 14,6% der Patienten mit bekannter Todesursache an einer Tumorkachexie verstarben. Bei allen 88 Verstorbenen kann zum Todeszeitpunkt eine Aussage über das Bestehen eines Ikterus gemacht werden. Dabei litten etwa 1/3 (34,1%) der Verstorbenen zum Todeszeitpunkt an einem Ikterus. 17 Patienten leben zum Analysezeitpunkt bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,3 Monaten (Range: 7,1-76,9).

In der anschließenden statistisch-analytischen Auswertung des Patientenüberlebens nach Kaplan-Meier wird der Einfluss einer Resektion auf das Überleben mit dem Krankheitsverlauf unter einer konservativen Therapie verglichen. Bei diesem Vergleich stellt sich heraus, dass das mediane Überleben bei den Patienten, die nicht reseziert werden konnten, 9,03 (95% CI: 5,91; 12,15) Monate beträgt mit einem Mittelwert von $13,81 \pm 1,53$ Monaten. Hingegen weisen die Patienten, die eine Resektion aufgrund einer chirurgischen Therapie erhielten, ein deutlich verlängertes medianes Überleben von 20,33 (95% CI: 8,13; 32,53) Monaten mit einem Mittelwert von $29,69 \pm 7,15$ Monaten auf (siehe Diagramm 10). Somit resultiert nach der Überlebensanalyse die Resektion in einem deutlich signifikant längeren medianen Überleben ($p= 0,008$) im Gegensatz zur konservativen Therapie. Die Patienten, die in unserer Studie reseziert werden konnten, sind signifikant jünger. Das Alter hat sich aber nicht als prognostischer Faktor etabliert.

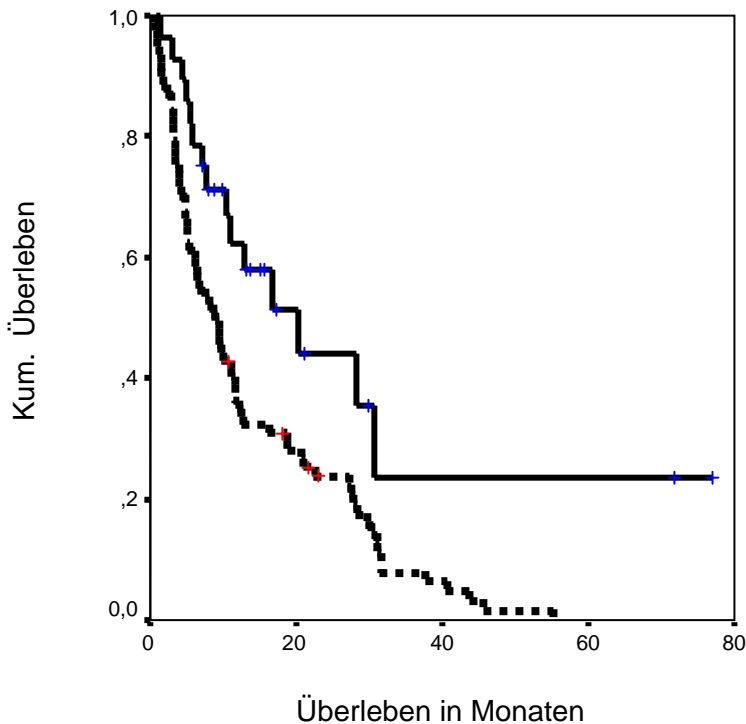


Diagramm 10: Analyse des Überlebens nach Kaplan-Meier bei Patienten mit Resektion (n=77; durchgezogene Linie) vs. ohne Resektion (n=28; gestrichelte Linie)

Innerhalb der beiden durchgeführten onkologischen Therapieverfahren werden auch deren Auswirkungen auf ein mögliches verlängertes Überleben überprüft. Zudem werden die durch sie verbundenen prognostischen Einflüsse herausgestellt und die Berechtigung dieser onkologischen Therapieverfahren in der Behandlung des Gallengangskarzinoms, überprüft.

In der Gesamtpopulation, d.h. auch innerhalb der Gruppe der resezierten Patienten, sowie in der gebildeten Subgruppe, werden die Photodynamische Therapie, die Chemotherapie und deren Auswirkung auf den Krankheitsverlauf miteinander verglichen.

Einen deutlichen Überlebensvorteil zeigt die Behandlung mit der PDT in der Subgruppe der konservativ behandelten Patienten. Dort resultiert die PDT mit einem längeren medianen Überleben von 12,53 (95% CI: 6,11; 18,95) Monaten im Gegensatz zum medianen Überleben der Patienten ohne PDT, welches nur 5,17 (95% CI: 4,00; 6,33) Monate beträgt (siehe Diagramm 11).

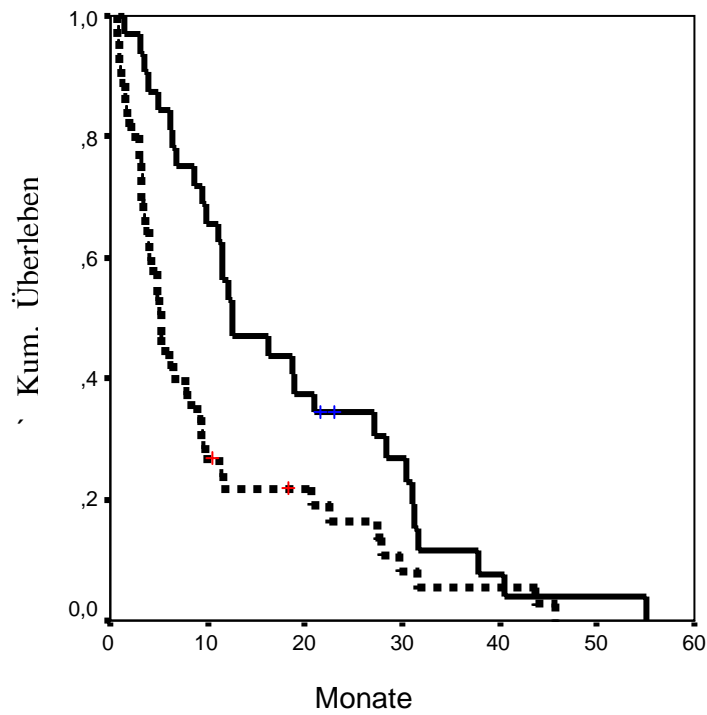


Diagramm 11: Analyse des Überlebens nach Kaplan-Meyer bei Patienten mit PDT (n=30; durchgezogene Linie) vs. ohne PDT (n=75; gestrichelte Linie)

Als weitere onkologische Therapie wird die systemische Chemotherapie überprüft. Dabei beträgt das mediane Überleben der mit Chemotherapie behandelten Patienten 11,6 (95% CI:4,4; 12,7) Monate und das der nicht mit dieser Therapie behandelten 8,6 (95% CI; 0,6; 24,9) Monate (siehe Diagramm 12).

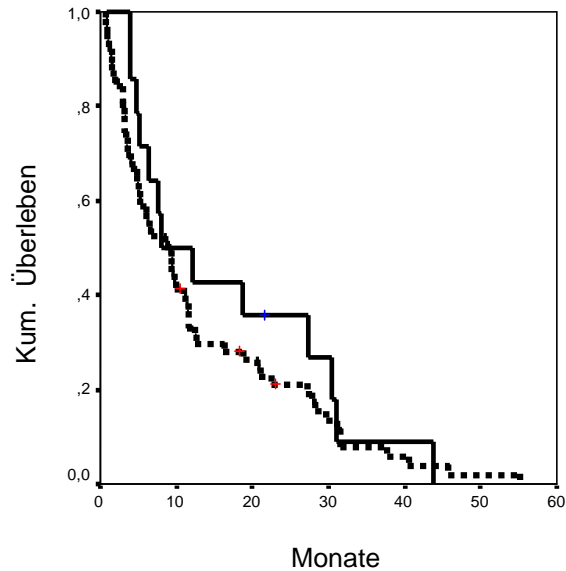


Diagramm 12: Analyse des Überlebens nach Kaplan-Meier bei Patienten mit Chemotherapie (n=18; durchgezogene Linie) vs. ohne Chemotherapie (n=87; gestrichelte Linie)

Mittels univariater Cox-Regressionsanalyse wurde der prognostische Wert der Befunde bei Diagnosestellung sowie der verschiedenen Therapieverfahren auf das Überleben untersucht.

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Univariaten Cox Regressions Analyse (Tabelle 12).

Variable	Hazard Ratio	90%	CI	p
Alter	1,025	1,002	1,048	0,071
CA-19-9 korrigiert	1	1	1	0,008
Bilirubin	1,03	1,009	1,051	0,016
CRP	1,008	1,004	1,011	0,001
y-GT	1	0,999	1	0,407
Leukozyten	1,014	0,999	1,03	0,136
Quick	0,999	0,992	1,006	0,743
Bismuth	1,103	0,95	1,282	0,28
Resektion	0,466	0,292	0,746	0,008
PDT	0,802	0,502	1,282	0,44
Chemo	0,795	0,479	1,319	0,456

Tabelle 12: Univariate Cox Regressions Analyse (Fettgedruckt sind die Werte dargestellt, die sich auch in der multivariaten Analyse als signifikant herausstellen)

Schließlich werden die Überlebensraten berechnet und es stellt sich heraus, dass lediglich 41 unserer 105 Patienten (39,1%) länger als 1 Jahr überlebt haben.

Somit beträgt die 1-Jahres Überlebensrate 39,1%, die 2-Jahres Überlebensrate 19,1% und die 5-Jahres Überlebensrate 1,9%, bei einer Mortalität von 0,8.

5. Diskussion

5.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse.

Gegenüber einer prospektiven Studie sind folgende Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft zu bedenken:

- trotz intensiver retrospektiver Datenerhebung mittels telefonischer und schriftlicher Nachfrage bei den weiterbetreuenden Hausärzten, Hinzuziehung von Quelldaten (z.B. Laborcomputer, Befundungsprogramme der Endoskopie und Sonographie) zur Vervollständigung der Krankenakten, ergibt sich ein unvollständigeres Follow-up im Vergleich zu einer prospektiven Studie.
- Selektionsbias zum Beispiel bei der Auswahl der Patienten, welche für eine operative Therapie in Erwägung gezogen werden.
- Verfügbarkeit von Laborbefunden und Bildgebung, welche nicht zu festen Zeitpunkten, sondern nach klinischem Bedarf (z.B. beim Auftreten von Komplikationen) erhoben werden.

Zusammenfassend muß darauf hingewiesen werden, dass die in der Literatur erwähnten großen Studien ebenfalls auf retrospektiven Analysen basieren und es nur eine geringe Anzahl vergleichbarer retrospektiver Studien gibt. Es sind zudem keine prospektiven Studien in der Literatur beschrieben.

5.2 Einleitung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die klinischen, laborchemischen und bildgebenden Charakteristika des extrahepatischen Gallengangskarzinoms bei Diagnosestellung zu untersuchen und diagnostische sowie therapeutische Faktoren für das Überleben zu identifizieren.

Der Untersuchung liegen Daten zu Grunde, welche an im Universitätsklinikum Bonn konsekutiv behandelten Patienten in den Jahren 1997 bis 2003 retrospektiv erhoben wurden.

5.3 Epidemiologische Faktoren

Im Gegensatz zu unserer Studie, in der sich mit 52 weiblichen zu 53 männlichen Patienten kein relevanter Geschlechtsunterschied im Zusammenhang mit einem Gallengangskarzinom zeigt, sehen frühere Studien eine Dominanz zu Gunsten des männlichen Geschlechts.

In einer Studie von Puhalla et al. (2003) wurde mit (w:m=1:1,5) und in einer Studie von Farely et al. (1995) mit (w:m=1:1,2) ein bevorzugtes Erkranken von Männern deutlich (Farley et al., 1995; Puhalla et al., 2003). Das gering erhöhte Krankheitsrisiko beim männlichen Geschlecht ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass die Inzidenz der PSC bei diesem Geschlecht höher ist (Henson et al., 1992). Im Kollektiv unserer Studie befindet sich nur ein Patient mit PSC.

Das mittlere Alter unserer Patienten bei Diagnosestellung beträgt 69,3 Jahre und ist mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar (Anthony et al., 1994; Ebata et al., 2003; Lowe et al., 2003; Puhalla et al., 2003; Tannapfel und Wittekind, 2004).

Nach Angaben aus der Literatur erkranken Patienten mit PSC und solche mit Choledochuszysten dagegen fast zwei Dekaden früher (Lowe et al., 2003; Vauthey und Blumgart, 1994).

5.4 Diagnostik

5.4.1 Symptome bei Diagnosestellung

Die häufigsten in unserer Studie erfassten Symptome bei Diagnosestellung sind Ikterus und Gewichtsverlust. Ein Ikterus findet sich bei 71% der Patienten, davon ein schmerzloser Ikterus bei 51,4%, welcher als klassisches Leitsymptom des extra-hepatischen

Gallengangskarzinoms gilt. Ein weiteres Leitsymptom ist der Gewichtsverlust bei 42,9% der Patienten, welcher in einer früheren Studie einen signifikanten Einfluß auf das Outcome der Patienten mit malignen Strikturen im distalen Gallengang hatte (Prat et al., 1998). Dieser Zusammenhang kann in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Bei Diagnosestellung werden zudem weitere Symptome registriert: Pruritus (32,4%), Schmerzen (22,9%), Aszites (10,5%) und Fieber (8,6%). Diese Tatsache verweist darauf, dass das Gallengangskarzinom meist erst im fortgeschrittenen Stadium, wenn bereits der Ductus hepaticus communis bzw. choledochus durch eine Tumordinfiltration verlegt ist und es zur Anstauung des konjugierten Bilirubins in den Gallenwegen kommt, diagnostiziert wird. Im Gegensatz dazu steht das Papillenkarzinom, welches frühzeitiger durch eine Cholestase mit Ikterus symptomatisch wird (Classen et al., 2004). Besonders hervorzuheben ist mit 77,1% die Schmerzlosigkeit der Patienten, die als typischer Anamnesebefund der Tumoren der Gallenwege gilt und auch in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zur Cholelithiasis Anwendung findet.

Erfolgt eine Aufgliederung der Symptome nach Patienten mit Stentversorgung bzw. Patienten ohne Vorversorgung, so fällt auf, dass von den 44 Patienten mit liegendem Stent als Vorversorgung nahezu 3/4 der Patienten noch an einem Ikterus leiden und fast die Hälfte einen Pruritus aufweist. Bei diesen Patienten findet sich in 17,2% eine unzureichende Galleableitung über den eingelegten Stent mit einhergehenden erhöhten Bilirubinwerten. Zudem liegt bei 37,9% der ikterischen Patienten bereits ein Tumor im Bismuth-Stadium IV und bei 41,4% ein Tumor im Bismuth-Stadium III vor.

Deutlich wird auch der Zusammenhang von Aszites und Ikterus, da von den 11 unter Aszites leidenden Patienten 72,7% (n=8) auch einen Ikterus aufweisen. Eine lang bestehende Cholestase kann zur Portalfibrose mit nachfolgender portalvenöser Hypertonie führen. Häufiger jedoch findet sich Aszites bei fortgeschrittenem Tumor mit Peritonealkarzinose (Thomas et al., 1996).

Eine Konstellation der Symptome bei Diagnosestellung wie in unserer Studie mit eindeutiger Dominanz des Ikterus bei extrahepatischen Tumoren, zeigt auch eine Studie von Safioleas et al. (2003), in der 62 Patienten untersucht wurden und ein Ikterus sogar bei 100% der Patienten, Schmerzen in 45%, ein Gewichtsverlust in 55% und Fieber in 14% der Fälle auftraten. Insgesamt sind die Prozentwerte zwar höher, jedoch ist das Verhältnis der Symptome untereinander vergleichbar mit dem unserer Studie.

Unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten demonstriert Nakeeb et al. (2002) in einer großen Studie, dass Patienten mit intrahepatischen Tumoren hingegen selten einen Ikterus aufweisen, dagegen aber weitaus häufiger über abdominelle Schmerzen klagen (61% vs. 36 %). Während in unserer Studie 45% der Patienten einen Gewichtsverlust aufweisen, beschreibt eine Studie von Madariaga et al (1998) dies bei nur 29% seiner 62 Patienten. Die Werte für Fieber (16%) und Schmerzen (20%) sind jedoch vergleichbar mit den Werten aus Safioleas et al. (2003) und mit denen aus unserer Studie.

Vergleichbare Werte zeigt auch Farley et al. (1995) in seiner Studie mit 103 Patienten. Ein Ikterus bestand bei 71%, Schmerzen bei 49%, Gewichtsverlust bei 44% und Fieber bei 12%.

Insgesamt wird Fieber bei Diagnosestellung selten gesehen (siehe Tab. 13) (Burke et al., 1998; Farley et al., 1995; Way et al., 1994).

Studie	Ikterus	Pruritus	Gewichtsverlust	Schmerzen	Fieber
Unsere Studie	71,4%	32,4%	42,9%	22,9%	8,6%
Safioleas et al. (2003)	100%	na	55%	45%	14%
Madariaga et al. (1998)	na	na	29%	20%	16%
Farley et al. (1995)	71,%	na	44%	49%	12%
Puhalla et al. (2003)	94,3%	25,3%	65,8%	44,3%	na
Nakeeb et al. (2002)	90%	66%	30-50%	30-50%	20%
Nagorney et al. (1993)	90-98%	na	51%	45%	20%
Nakeeb et al. (1996)	91%	na	36%	36%	14%
Laethem van et al. (2003)	97%	46%	70%	51%	na
Chang et al. (1997)	96%	39%	33%	na	10%
Yi et al. (2004)	94,5%	56,6%	na	33,8%	na

Tabelle 13: Symptome; (na= nicht angegeben)

5.4.2 Lokalisation der extrahepatischen Tumoren

In unserer Studie finden sich hauptsächlich Klatskin-Tumoren (n=98).

In der Studie von Sofioleas et al. (2003) wird deutlich, dass sich die Mehrzahl der Gallengangstumoren mit 51,6% im proximalen Drittel befinden, während 27,4% im mittleren und 20,9% im distalen Drittel lokalisiert sind. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Reding et al. (1991) in seiner Studie, die zeigt, dass über 56% der Tumoren im proximalen Drittel lokalisiert sind. Betrachtet man die Klatskin-Tumoren hinsichtlich ihrer Einteilung in Bismuth-Stadien, so wird der Typ IV mit 39,6% am häufigsten, der Typ III (31,3%) am nächsthäufigsten diagnostiziert. Ein Tumor nach Bismuth Typ I stellt mit 11,5% die Minderheit dar. Dies stimmt mit Studienergebnissen von Jarnagin et al. (2001) und Blumgart et al. (1999) überein. Auch Hintze et al. (2001) fand unter seinen 35 Patienten bei 62,9% den Bismuth Typ IV und bei 37,1% der Patienten den Typ III. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt Adler et al. (1999) in seiner großen Studie, wobei er bei seinem Patientenkollektiv zu 60% Klatskin-Tumoren vorfand, wovon über 90% den Bismuth-Typen III und IV zuzuordnen waren.

In einer Studie von Gerhards et al. (1999) mit 79 Patienten wurde in Relation zur präoperativen Bismuth-Klassifikation das Langzeitüberleben dargestellt. Zusammenfassend zeigten seine Ergebnisse 15 Patienten mit Bismuth-Typ I, 9 Patientent mit Bismuth Typ II und keine Patienten mit Bismuth Typ III oder IV als Langzeitüberlebende.

5.4.3 Laborchemische Veränderungen

In unserer Studie ist die Hyperbilirubinämie (medianes Serum-Bilirubin: 9,07mg/dl; Inzidenz 81,9%) der häufigste pathologische Laborparameter bei Diagnosestellung. Insgesamt korreliert das Serum-Bilirubin in der univariaten Analyse als signifikant mit dem Überleben. Findet sich ein erhöhter Bilirubin-Wert bei Diagnosestellung, so kann dies durch komplexere Strikturen bedingt sein und einen Hinweis auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium geben. Jedoch korreliert das Tumorstadium in unserer Studie nicht signifikant mit dem Bilirubin-Werten oder dem Outcome.

60% unserer Patienten haben ein CRP oberhalb des oberen Normwertes. Jedoch ist das mediane CRP nur mäßiggradig erhöht (9,15 mg/dl \pm 42,80). Es wird in der uni- und multivariaten Analyse als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben identifiziert. Hohe CRP-Werte korrelieren in der Literatur mit einem kürzeren Überleben bei Patienten mit Karzinomen des Pankreas, des Ösophagus oder des Kolorektums (Nomura et al., 2002). Bei diesen Tumorentitäten kommen systemische Entzündungen seltener vor als bei Patienten mit Gallengangskarzinomen.

Ein Beitrag des Tumors zur CRP-Erhöhung kann daher vermutet werden. Allerdings korrelieren in unserer Studie erhöhte CRP-Werte mit einer Leukozytose. Letztere stellt sich jedoch in der Cox-Regressionsanalyse im Gegensatz zum CRP nicht als prognostisch signifikant im Bezug auf das Überleben heraus. Dies stützt wiederum die Hypothese, dass der Tumor selbst zu erhöhten CRP-Werten und deren Einfluß auf das Outcome beiträgt.

Die bei der Mehrzahl der Patienten deutlich erhöhten Cholestase- (γ -GT: 211,5U/l; AP: 363U/l) und Leberenzyme (GPT:61,5U/l) korrelieren zwar signifikant mit einer gleichzeitigen Bilirubinerhöhung ($p < 0,001$), sind aber im Gegensatz zum Bilirubin auch in der Univariaten Analyse nicht signifikant mit dem Outcome korreliert.

In einem Review der medizinischen Datenbank „Up to date“ von über 290 Arbeiten von Kim et al. (2003) zeigt das Gesamt-Bilirubin häufig Werte über 10 mg/dl. Kommt es durch den Tumor zu einer Obstruktion der Gallenwege, so steigt das Gesamt-Bilirubin oft über 12 mg/dl (Jarnagin et al., 2001). Die AP steigt gewöhnlich auf das 2 bis 10fache des oberen Normwertes. Ebenso weist die γ -GT ansteigende Werte auf. Die Transaminasen Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) sind initial normal (Kim et al., 1994).

Der Tumormarker CA19-9 wurde bei Patienten mit Gallenwegsstrukturen sowohl hinsichtlich seiner diagnostischen Spezifität und Sensitivität, als auch hinsichtlich seiner prognostischen Bedeutung untersucht. Er korreliert in Studien bei Gallengangskarzinomen mit der Resektabilität und bei Pankreastumoren mit dem Ansprechen auf eine palliative Chemotherapie (Zoepf et al., 2001).

In unserer Studie ist der Tumormarker CA19-9 bei insgesamt 74,4% der 90 Patienten, bei denen zuvor ein Screening auf Tumormarker stattfand, pathologisch erhöht (Median 386,55 U/ml; Range: 0,5-48770 U/ml). Der Normbereich liegt unter 37,5 U/l. Insgesamt

ist der Tumormarker ein gebräuchlicher Parameter in der diagnostischen Bewertung und ist von Nutzen in der Beurteilung der Resektabilität (Patel et al., 2000; Pitt et al., 1995). Auch in unserer Studie haben die Patienten, die reseziert werden konnten, ein signifikant niedriges CA19-9 bei Diagnosestellung. In der uni- und multivariaten Cox-Regressionanalyse hat er keinen signifikanten Einfluß auf das Überleben.

Frühere Studien zeigen, dass das CA19-9 bei Patienten mit PSC eine gute Sensitivität und Spezifität bei der Diagnosestellung eines Gallengangskarzinoms hat (Nicholas et al., 1993; Patel et al., 2000; Ramage et al., 1995). Werte von $>100\text{U/l}$ erweisen sich in Abwesenheit von Cholestase und bakterieller Cholangitis zur Diagnosestellung als sehr hilfreich (Kluge et al., 2001; Nicholas et al., 1993). In einer Studie von Gores et al. (2003) zeigte das CA19-9 bei Patienten mit PSC sogar eine Sensitivität von 75%-80%. In einer Studie von Nicholas et al. (1993) erbrachten CA19-9 Levels $>100\text{ U/l}$ bei an PSC Patienten sogar eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 86% hinsichtlich des Vorliegens eines Cholangiokarzinoms.

Da zum Beginn unserer Studie lediglich zwei Patienten mit PSC evaluiert wurden, muss die Anwendbarkeit von Serum CA19-9 in der Diagnose von den übrigen 98% mit anderen Studien an Patienten mit de novo entstandenen extrahepatischen Tumoren anhand anderer Studien überprüft werden. Patel et al. (2000) demonstrierte dies in einer Studie: die Sensitivität in der Gruppe der Cholangiozellkarzinome von CA19-9 Werten $>100\text{U/l}$ betrug 53%, während in der Gruppe der nichtmalignen Lebererkrankungen und gutartigen Strikturen die richtig negative respektive Rate 76% und 92% betrug. Zudem haben die Patienten mit nicht-reserzierbaren Karzinomen signifikant höhere Tumormarker-Konzentrationen. Es wird weitgehend angenommen, dass eine ausgeprägte Cholestase zu falsch hohen CA19-9-Werten führt (Kim et al., 2003). Jedoch stellt Patel et al. (2000) in seiner Arbeit keine Korrelation zwischen Gesamt-Bilirubin und CA 19-9 fest.

Die Fähigkeit des Tumormarkers, zwischen Benignität und Malignität zu differenzieren, wird also möglicherweise durch das Vorhandensein einer Cholangitis oder einer Cholestase (d.h. Serum Bilirubin Konzentration $>3\text{ mg/dl}$) beeinflusst (Kim et al., 2003). Aus diesem Grund sollte bei Symptomen einer akuten Cholangitis bzw. Cholestase die CA19-9 Konzentration nach Abklingen der Entzündung bzw. nach Ableitung erneut evaluiert werden.

Das CA19-9 muss daher in der Zusammenschau mit den übrigen Untersuchungsbefunden, wie Bildgebung und pathologischer Diagnostik gewertet werden.

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe mit nicht malignen Patienten kann unsere retrospektive Analyse keine Aussage zur diagnostischen Sensitivität und Spezifität des CA19-9 machen. In der Regressionsanalyse hat es bezüglich des prognostischen Wertes für das Überleben keine signifikante Relevanz.

5.4.4 Diagnostische Verfahren

Die Mehrheit unserer ikterischen Patienten wird initial mittels Sonographie untersucht. Extrahepatische Cholangiozellkarzinome werden oft nur durch das indirekte Zeichen der dilatierten Gallengänge entdeckt (Kubicka und Manns, 2000). Unsere Untersuchung zeigt, dass in der Sonographie mit 80,6% eine Gallengangdilatation als Hinweis auf einen Tumor beobachtet wird, während mit der CT in 41,7% und mit der MRT/MRCP in 56,7% der Untersuchungen ein direkter Tumornachweis gelingt. Unter diesem Gesichtspunkt zeigt die Sonographie eine hohe Sensitivität bezogen auf die Detektion von Stenosen, die einen Gallengangstau verursachen und führt somit zusammen mit der Anamnese frühzeitig, nicht-invasiv und kostengünstig zu der Verdachtsdiagnose eines extrahepatischen Tumors. Eine Obstruktion ist nahe liegend, wenn die Gallengangdilatation in der Abwesenheit von Steinen nachgewiesen werden kann sowie dies in einer Studie von Sharama et al. (1999) in 89% der 429 Patienten mit einer Sensitivität von 94% gezeigt werden konnte. Zudem setzt sie auch eine gewisse Erfahrung des Untersuchers voraus, was ihre Beurteilbarkeit im Gegensatz zur ERCP, CT und MRT/MRCP einschränkt.

Ein direkter Tumornachweis in Form einer Stenose erfolgt zu 100% mit Hilfe der ERCP, die somit in unserer Studie den diagnostischen Goldstandard darstellt. Die Cholangiographie (ERCP und PTC) wird präoperativ zur Diagnose oder Therapie angewandt und ist vor allem bei extrahepatischen Tumoren den anderen bildgebenden Verfahren überlegen (Kubicka et al., 2000; Pitt et al., 1995). Ihr Vorteil ist die Möglichkeit einer gleichzeitigen Entnahme einer Gewebeprobe und der therapeutischen Anlage von Gallenwegdrainagen, während der Nachteil in der Invasivität dieses Verfahrens liegt.

Jedoch stellt sie nach wie vor den diagnostischen Standard für die exakte Ausbreitungsdiagnostik dar (Curley et al., 1995; Gazzangia et al., 1995; Hintze et al., 1997; Vogel et al., 1999).

Bei mehr als der Hälfte unserer mit diesem Verfahren untersuchten Patienten (56,7%) wird unter Anwendung der MRT mit MRCP ebenfalls eine Tumordiagnose gestellt. Die MRCP ist eine nicht-invasive Technik zur Diagnosesicherung, deren Information mit der CT und Cholangiographie vergleichbar ist (Barish et al., 1995; Fulcher und Turner, 1997; Schwartz et al., 1998; Soto et al., 1996; Yeh et al., 2000; Zidi et al., 2000). In einer Studie von Yeh et al. (2000), in der die MRCP mit der ERCP verglichen wurde, lieferten beide Verfahren zu 100% dieselben Ergebnisse hinsichtlich der Ausbreitung der biliären Stenosen. Die MRCP erweist sich zudem überlegen im Bezug auf die Beurteilung der Tumorausdehnung und der Ursache des Ikterus.

In unserer Studie kann in lediglich 41,7% der CT-Untersuchungen ein Befund als positiv gewertet werden. Die CT-Befunde lassen sich folgendermaßen auswerten: Eine Dilatation in beiden Leberlappen mit kontrahierter Gallenblase läßt einen Klatskin-Tumor vermuten, eine dilatierte Gallenblase weist auf einen Tumor im Ductus hepaticus communis hin und eine Gangdilatation mit einem atrophischen und einem hypertrophischen Leberlappen legt den Verdacht einer Invasion der Portalvenen nahe (Hann et al., 1996). Die in der Literatur angegebene Sensitivität der CT in der Detektion von hilären Cholangiozellkarzinomen reicht von 40%-83% (Tillich et al., 1998). In Studien von Tillich et al. (1998) und Valls et al. (2000) konnten präoperative CT-Multiphasen-Scans (arterielle und portale venöse Phase) durch spätere histologische Auswertungen in den meisten Fällen bestätigt werden. Dabei wurden 34% der Tumoren im nicht kontrastierten Bild, 100% während der hepatisch-arteriell dominanten Phase und 86% in der portalvenösen Phase entdeckt. Es wurde jedoch auch deutlich, dass die CT wenig aussagekräftig in Beantwortung der Fragestellung der Resektabilität ist, denn in lediglich 60% der Fälle wurde die Resektabilität richtig beurteilt (Kim et al., 2003; Tillich et al., 1998; Valls et al., 2000).

5.4.5 Histologischer und Zytologischer Tumornachweis

Die Diagnosesicherung eines Gallengangkarzinoms mit Hilfe histologischer und zytologischer Untersuchungsverfahren von Gewebeproben, welche mittels ERCP gewonnen werden, ist gering. In unserer Studie zeigt sich in der morphologischen Diagnosesicherung des Gallengangkarzinoms mit Hilfe der Histologie und Zytologie die histologische Gewebeuntersuchung deutlich überlegen. Mit Hilfe der Histologie können in unserer Studie immerhin 57,8% der Tumoren gesichert werden, während es in der Zytologie lediglich 21,6% sind. Zudem hatten von den histologisch gesicherten Tumoren „nur“ 38,9% auch einen positiven zytologischen Befund. Dies zeigt die Überlegenheit der histologischen Gewebeuntersuchung in der Diagnosesicherung des Gallengangkarzinoms, denn ein zytologisch gesicherter Tumor wird auch in 77,8% durch eine histologische Untersuchung bestätigt.

Insgesamt gibt es drei verschiedene Verfahren der Probengewinnung im Bereich der extrahepatischen Gallengänge. Dazu gehören die Bürstenzytologie, die Zangenbiopsie und die durch endoskopischen Ultraschall geführte Nadelbiopsie („Endoscopic ultrasound guided needle biopsy“). Letztere kommt im Universitätsklinikum Bonn nicht zur Anwendung. Die endoskopische transpapilläre Biopsie zeigten in verschiedenen Studien eine Sensitivität von 53%-86% (Mansanori et al., 1996; Ramage et al., 1995; Rustgi et al., 1994). Die Sensitivität der Bürstenzytologie betrug in einer Studie von Glasbrenner et al. (1999) 56% und die Spezifität 91% (Foutch, 1994; Kurzawinski et al., 1993). In Domagks et al. (2002) Studie betrug die Sensitivität 52% und die Spezifität sogar 100%. Eine weitere Vielzahl von Studien über intraductale Gallengangzytologie (siehe Tab. 23) zeigten eine Sensitivität von 30% bis 69% (Cohan et al., 1985; Davidson et al., 1992; Dessa et al., 1991; Ferrari et al., 1994; Foutch et al., 1990; Harell et al., 1981; Kurzawinski et al., 1993; Lee et al., 1995; Ponchon et al., 1995; Pugliese et al., 1995; Ryan et al., 1994; Sugiyama et al., 1996; Venu et al., 1990). In wiederum anderen Studien schwankte die Sensitivität der mit Hilfe der ERCP gewonnenen Bürstenzytologie zwischen 30% und 57% mit einer Spezifität von bis zu 100% (Foutch et al., 1990 und 1994; Glasbrenner et al., 1999; Kurzawinski et al., 1993; Lee et al., 1995; Mansfield et al., 1997; Scudera et al., 1990; Stewart et al., 2001; Vandervoort et al., 1999; Venu et al.,

1990). In der Mehrzahl der Studien überstieg die Sensitivität die 60%-Marke nicht, was mit unseren Daten im Einklang steht (siehe Tab. 14).

In einer Studie von Tamada et al. (2001), in der die Biopsien mit Hilfe der Endoscopic ultrasound guided needle biopsy gewonnen wurden, betrug die Sensitivität von zwei Biopsien 100%, wenn die Cholangiographie oder die intraductale Sonographie eine polyploide Läsion zeigen bzw. 74%, wenn die Cholangiographie eine Stenose zeigte.

Jailwala et al. (2000) führte mit der „triple-tissue sampling“-Methode, einer Kombination aus Zangenbiopsie, Bürstenzytologie und endoluminaler Nadelaspiration, welche in einer Sitzung gewonnen werden, eine große Studie durch. Dabei zeigte sich eine Sensitivität von 52% bei den verdächtigen Läsionen, die als benigne galten bzw. eine Sensitivität von 77% bei denen, die maligne eingestuft wurden. Kombiniert man die Kriterien positive Histologie und positive Zytologie, so ist in unserem Patientenkollektiv bei 69,5% der Patienten ein Tumornachweis möglich.

Eine Kombination von Bürstenzytologie mit dem Tumormarker CA19-9 verspricht eine bessere Genauigkeit, wie eine Studie von Siqueira et al. (2002) zeigte. Diese Kombination weist eine Sensitivität und Spezifität von 88% und 97% auf.

Studie	Jahr	Methode	Sensitivität	Spezifität
Rustgi et al. (1994)	1994	Bürstenzytologie	53-86%	na
De Bellis et al. (2003)	2003	Bürstenzytologie	30-57%	100%
Mansanori et al. (1996)	1996	Bürstenzytologie	56-80%	na
Glasbrenner et al. (1999)	1999	Bürstenzytologie	56%	91%
Domagk et al. (2002)	2002	Bürstenzytologie	52%	100%
Sugiyama et al. (1996)	1996	Bürstenzytologie	30-69%	na
Pugliese et al. (19995)	1995	Nadelbiopsie und Bürstenzytologie	65%	na
Jailwa et al. (2000)	2000	Triple-tissue sampling	62-77%	na

Tabelle 14: Studien zur Histologie und Zytologi; (na= nicht angegeben)

5.5 Therapeutische Verfahren

5.5.1 Kurativ intendierte Therapie

Allein die kurativ intendierte Resektion ohne/oder in Kombination mit der orthotopen Lebertransplantation ist die einzige Therapieform, die Chancen auf Heilung verspricht (Bismuth et al., 1992; Nakeeb et al., 1996; Neuhaus et al., 1994). Unsere Studie bestätigt diese Aussage von Neuhaus et al. (2003), da die resezierten Patienten mit 20,33 Monaten vs. 9,03 Monaten ($p=0,008$) signifikant länger überleben und sich die Resektion in der uni- und multivariaten Analyse als signifikant assoziiert mit einem besseren Outcome herausstellt.

Die Patienten, die in unserer Studie reseziert werden konnten, sind signifikant jünger. Es ist jedoch zu beachten, dass sich das Alter an sich nicht als prognostischer Faktor etabliert. Ferner sind die CRP-Werte von resezierten Patienten, welche hinsichtlich einer prognostischen Relevanz in der uni- und multivariaten Analyse identifiziert werden konnten, nicht signifikant verschieden von den Patienten mit nicht-resektablen Tumoren. Einen deutlich signifikanten Überlebensvorteil durch die Resektion konnte auch schon Puhalla et al. (2003) in seiner 2003 veröffentlichten Studie zeigen. Von seinen 88 Patienten konnten 37 operiert werden und diese wiesen ein medianes Überleben von 18,3 Monaten im Gegensatz zu 3,4 Monaten in der Gruppe der Nicht-Resezierten auf ($p=0,001$). Bei den konservativ behandelten Patienten dieser Studie zeigte sich, dass deren Prognose deutlich schlechter war als die der Patienten unserer Analyse, mit einem medianen Überleben von 9,03 Monaten.

Doch in weniger als 10% aller Fälle sind extrahepatische Gallengangstumore überhaupt durch eine Operation heilbar und zudem ist die operative Mortalität mit annähernd 20% entsprechend hoch (Alexander et al., 19984; Bismuth et al., 1992; Blumgart, 1999; Guthrie et al., 1993; Vauthey und Blumgart, 1994). Ihre Resektabilität hängt zudem von der Tumormasse und der zentrifugalen Ausbreitung in die Hepatikusäste ab (Beckurts et al., 1997; Bismuth et al., 1992; Jonas et al., 1998; Neuhaus und Blumgart, 1994). Die Patienten kommen zudem oft erst im späteren Tumorstadium zur Diagnose, so dass nur die wenigsten, meist nicht mehr als ein Drittel überhaupt, einer chirurgische Resektion zugeführt werden können (Bismuth et al., 1992; Jonas et al., 1998; Nakeeb et al., 2002).

In unserer Studie werden nach nicht invasiver Diagnostik 30,5 % der Patienten als potentiell operabel angesehen und deshalb einer explorativen Laparotomie unterzogen. Nach intraoperativer Exploration waren lediglich 26,7% der Tumoren operabel, wie auch die Arbeit von Adler et al. (1999), bei der lediglich 12,3% aller Klatskin-Tumoren zum Diagnosezeitpunkt resektabel waren, untermalt. In zwei weiteren großen Studien (n=225 bzw. n=140) waren nur 26%-35% der Patienten bei Diagnosestellung resektabel (Jarnagin et al., 2001; Nakeeb et al., 2002).

Im Bereich des distalen Gallengangs ist eine totale Resektion von Karzinomen die erfolgreichere Therapie als im Bereich der proximalen Gallengänge, so dass die Lokalisation des Tumors einen bedeutenden Einfluss auf die Resektabilität hat (Stain et al., 1992). Reding et al. (1991) zeigte in seiner großen retrospektiven Studie, die 552 Patienten umfasste, dass am häufigsten die Tumore des unteren Drittels mit 51% und des mittleren Drittels mit 47% operiert werden konnten, während die Klatskin-Tumore nur zu 32% einer Operation zugänglich waren.

Die häufigste Ursache, die in unserer Studie eine Resektion ausschließt, ist mit 53,2% die Tumordinfiltration in Leber und Pfortader. Ein zu hohes Operationsrisiko stellt zudem bei 26% der Patienten deren multimorbider Zustand bzw. bei 5,2% deren fortgeschrittenes Alter dar. Zudem ergibt sich bei 15,6% der Patienten ein Metastasen-Befund als operative Kontraindikation. Eine portale oder arterielle Invasion, war auch in einer Studie von Reding et al. (1991) das häufigste Hindernis einer möglichen Resektion (Ebata et al., 2003). Ein vergleichbares Ergebnis konnte auch Hirai et al. (2003) in seiner Studie zeigen, in der die Tumordinfiltration 44,4% betrug. Seine 98 Patienten wurden in 3 Gruppen aufgeteilt und sowohl in der Gruppe der nicht-resezierbaren mit 38,2% als auch in der Gruppe der mit explorativer Therapie behandelten erwies sich mit 66,6% die Tumordinvasion als häufigste Kontraindikation für die Resektion.

Ist die Möglichkeit einer Operation gegeben, so werden in unserem Zentrum die erweiterte Hemihepatektomie bei 28,6%, die Kausch-Whipple-Operation bei 21,4%, die Hepatikusgabelresektion bei 17,9% und die Choledochusrevision bei 21,4% durchgeführt. Während die Resektionen der hilären und peripheren Cholangiozellkarzinomen in einer Studie von Madariaga et al. (1998) mit 62 operierten Patienten folgendermaßen aufgeteilt waren: Von den 28 Patienten mit hilären Gallengangstumoren erhielten 9 Patienten eine rechte Trisegmentektomie, ein Patient eine linke Trisegmentektomie, 2 Patienten

eine rechte Lobectomie, ein Patient eine rechte ausgedehnte Lobectomie, 7 Patienten eine linke Lobectomie und 7 Patienten eine ausgedehnte linke Lobectomie sowie ein Patient eine zentrale Lobectomie.

Neuhaus et al. (2003) verweist in seiner Studie darauf, dass bei Klatskin-Tumoren mit einer rechten Trisegmentektomie mit begleitender Resektion der portalen Venenbifurkation mit 72% die bei weitem beste 5-Jahres-Überlebensrate erreicht werden konnte. Demgegenüber ist die extrahepatische Gallengangsresektion, die nur einen Teil des hilären Leberparenchyms umfasst, eine onkologisch ineffektive Resektion.

In unserer Studie beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate der operierten Patienten 53,6%, während die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich 7,1% beträgt.

In Literaturangaben betrugen die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten mit Klatskin-Tumoren 10%-45%, während die Patienten mit distalen extrahepatischen Tumoren mit lediglich 15%-25% eine deutlich schlechtere Prognose hatten (Bismuth, 1982; Klempnauer et al., 1997). In einer Studie von Nakeeb et al. (2002) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für resezierte intrahepatische, perihiläre und distale Tumoren 44%, 11% und 28%, und die medianen Überlebensraten waren 26, 19, und 22 Monate. Somit sind die Überlebensdaten für distale Tumoren besser als für perihiläre Tumoren. Dieses Resultat ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren (Nagorney et al., 1993; Reding et al., 1991; Tompkins et al., 1981).

Die Bedeutung der Resektion konnte auch Gerhards et al. (1999) mit einem mittleren Überleben unter den Resezierten von 33,7 Monate mit einem medianen Überleben von 18,8 Monaten in seiner Studie zeigen.

In drei weiteren Studien (siehe Tab. 15) konnte zudem der bedeutsame Unterschied zwischen dem Resektionsgrad herausgestellt werden, wobei deutlich wird, dass das mediane Überleben bei den Patienten, die R_0 reseziert werden können, deutlich gegenüber den R_1 -Resezierten verlängert ist.

Studie	Jahr	R0-Resektion	R1-Resektion	R0: medianes Überleben in Monaten	R1: medianes Überleben in Monaten	Operative Mortalität
Hadjis et al.	1990	12	15	43	25	7%
Pichlmayr et al.	1996	91	27	26	13	10%
Burke et al.	1998	25	5	>60	22	7%

Tabelle 15: Aus Advances in Surgery, vol.33 (Blumgart, 1999)

Im Fall eines nicht lokal resezierbaren Tumors kann die Lebertransplantation angewandt werden, wobei deren therapeutischer Erfolg kontrovers diskutiert wird. Pichlmayr et al. (1996) kam in seiner Studie zu dem Ergebnis, dass die Resektion die gleiche oder sogar eine überlegene 5-Jahres-Überlebensrate zeigt (27,1% vs. 17,1%). So schloß er, dass die Resektion die Therapie der Wahl sei und dass die Lebertransplantation nur für ein gewisses Patientenkollektiv vorteilhaft sei. Dazu gehören Patienten mit nicht-resektablen, perihilär lokalisierten Cholangiozellkarzinomen und Patienten mit PSC und Karzinomen < 3 cm (Gores, 2003; Vreede et al., 2000). Zudem wird bei diesen Patienten von einer erfolgreichen neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit einer Lebertransplantation berichtet (Shimoda et al., 2001; Sudan et al., 2002; De Vreede et al., 2000). Abgesehen von diesem Patientenkollektiv konnte auch Klempnauer et al. (1997) in seiner Studie die Resektion als die Therapie der Wahl hervorheben, da lediglich 12,5% seiner transplantierten Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate aufwiesen, während 18,5% der Resezierten 5 Jahre und länger überlebten.

5.5.2 Palliative Therapie

Das Ziel endoskopischer Therapieverfahren zur Verhinderung oder Beseitigung einer Cholestase bzw. einer Cholangitis, welche zu einem progredienten Leberversagen führen würde, ist die gezielte Galleableitung zum Erhalt von ausreichend funktionstüchtigem Parenchym und damit insgesamt die Verbesserung der Lebensqualität (Ballinger et

al., 1994; Ducreux et al., 1992; Liu et al., 1998; Luman und Cull, 1997). In unserer Studie erhält die Mehrzahl der Patienten (66%) bei Diagnosestellung primär einen Plastikstent und lediglich 5% der Patienten erhalten unmittelbar einen Metallstent. Bei 27,9% müssen die Gallengänge vorerst nicht drainiert werden. Der mittlere Plastikstentwechsel pro Patient geschieht im weiteren Krankheitsverlauf 2,35mal mit einer mittleren Anzahl von 2,49 Plastikstents pro Patient. Der Austausch der Plastik-Drainagen erfolgt in 43,5% routinemäßig und in 56,5% wegen Stentokklusion durch bakterielle Überwucherung oder Tumoreinwuchs. Im weiteren Verlauf werden 36 Plastikstents durch einen Metallstent ersetzt.

Valiozis et al. (2000) verwarf in seiner Studie mit 33 Patienten auf den Vorteil von Metallstents aufgrund ihrer geringeren Reinterventionsrate (Wagner et al., 1993). In Studien zu Beginn der 90er Jahre hatten Metallstents eine höhere Offenheitsrate. Dagegen zeigen neuere Studien keinen Unterschied bezüglich des symptomfreien Überlebens im Vergleich zu Plastikdrainagen, die routinemäßig alle 12-16 Wochen gewechselt werden müssen (Davidson et al., 1992; Knyrim et al., 1993; Prat et al., 1998).

Lossef et al. (1992) und Tham et al. (1998) plädieren jedoch für die Bevorzugung des Metallstents wegen einer seltener vorkommenden bakteriellen Übersiedlung und Dislokation des Stents. Außerdem weist ein Metallstent ein initial zu erzielendes höheres Drainagelumen auf (Gerhardt et al., 2002). Insbesondere bei Patienten mit kurzstreckigen Tumoren zeigen sich die Metallstents als überlegen, besonders aufgrund ihrer höheren Offenheitsrate. Im Gegensatz zu den Plastikstents, bei denen es relativ häufig zu einer bakteriellen Übersiedlung kommt, okkludieren die Metallstents hauptsächlich aufgrund einer Tumordinfiltration, was in 22%-33% der Fälle ist. Der Nachteil besteht aber darin, dass ein einmal eingebrachter Metallstent nicht mehr extrahiert werden kann, da das von den Epithelien ausgehende Tumorgewebe zwischen die Metalldrähte einwächst (Deviere et al., 1992; Gerhardt et al., 2002; Hochberger et al., 1995; Khan et al., 2002; Wagner et al., 1993). Zudem war in einer Studie von Khan et al. (2002) bei Patienten mit distalen Gallengangskarzinomen ein Metallstent bezogen auf die Kostenanalyse erst vorteilhaft bei Patienten, die länger als 6 Monate lebten. Rumalla et al. (1999) verglich ebenfalls Plastik- mit Metallstents und kam zu dem Ergebnis, dass Plastikstents initial eine effektive Art der Drainage darstellen, aber eine mediane Okklusionsrate von 4 Monaten aufweisen (O'Brian et al., 1995; Sung et al., 1998). In der Regel kann davon aus-

gegangen werden, dass Plastikprothesen nach 3 Monaten (Deviere et al., 1992; Duceux et al., 1992) und Metallstents nach ca. 6 Monaten (Hochberger et al., 1995; Hoepffner et al., 1998; Wagner et al., 1993) okklusive Probleme bereiten, welche sich klinisch als Cholestase mit/ohne Cholangitis manifestieren. Cheng et al. (2002) zeigte in seiner Studie jedoch, dass 69% seiner Patienten, die initial einen Metallstent erhielten, keinen weiteren biliären Reintervention bedurften. Vergleichbaren Erfolg zeigt auch De Palma et al. (2003). Den Zusammenhang von Drainage und damit einhergehendem verbessertem Überleben konnte Hirai et al. (2003) an seinen 98 Patienten demonstrieren, da in der Gruppe der konservativ mit einem Metallstent behandelten Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 55,6% versus 7,1% bei den nicht drainierten Patienten erreicht werden konnte.

Einige Autoren berichten von besseren Therapieresultaten bei bilateraler anstelle unilateraler Drainagetherapie (Chang et al., 1998; Deviere et al., 1992; Duceux et al., 1992; Dumoulin et al., 2003; Liu et al., 1998; Metha et al., 1999). Doch die Notwendigkeit der Drainage beider Leberlappen bei Patienten mit Klatskin-Tumoren (Bismuth-TypII-IV) wird kontrovers gesehen (Chang et al., 1998; Deviere et al., 1992; Polydorou et al., 1998). Aus der Sicht der Arbeitsgruppe Adler et al. (1999) beruhen die Erfolge der bilateralen Drainage-Therapie wahrscheinlich auf der dekompressiven Therapie von primär durch ERC induzierten iatrogenen Cholangitiden. In der Literatur wird das Cholangitisrisiko bei der Durchführung einer ERCP mit bis zu 20% angegeben (Van Leeuwen et al., 1990; Liu et al., 1998). Dabei kann es zu einer Keimverschleppung in prästenotisch dilatierte und nachfolgend nicht drainierte Segmente kommen, in denen sich dann sekundär eine bakterielle Cholangitis entwickelt (Curley et al., 1995; Gazzangia et al., 1995). Im Patientengut von Adler et al. (1999), welches ein unilaterales Stenting erhielt, zeigte sich eine durchschnittlich höhere Überlebensdauer, ein rascher Abfall der zuvor erhöhten Cholestase-parameter und ein geringeres Auftreten von Post-ERCP-Cholangitiden im Vergleich zu Patientenkollektiven mit Doppelstenting (Deviere et al., 1992; Liu et al., 1998).

Effektiv wurde auch die frühe Infektionsrate gesenkt, wenn eine unilaterale Drainage gewählt, auf ein komplettes Cholangiogramm verzichtet und nur bei ungenügendem Rückgang der Cholestase-Parameter ein zweiter Stent platziert wird (Polydorou et al., 1998). De Palma et al. (2001) zeigte ebenfalls eine Reduktion früher Cholangitiden nach

unilateraler Drainage, während sich das mediane Überleben der Patienten mit unilateraler oder bilateraler Drainage nicht unterschied (De Palma et al., 2001). So konnte De Palma et al. (2003) in einer neueren Studie zeigen, dass durch die unilaterale Stentplatzierung in 86% ein kompletter Rückgang des Ikterus erfolgt. Dabei sinkt das Serum Bilirubin von 18,9 mg/dl auf unter 2mg/dl ab.

Aus Literaturdaten geht hervor, dass der klinische Erfolg der endoskopischen Therapien, d.h. die Beseitigung von Cholestase, Cholangitis, Ikterus und Übelkeit sich bei über 95% der Patienten einstellt, während die therapiebedingte Letalität unter 1% liegt und schwere Komplikationen bei weniger als 5% der Patienten auftreten (Banerjee und Teplick, 1995). Die Gesamtkomplikationsrate liegt für die endoskopische Drainageneinbringung weit unter 10% (Deviere et al., 1992; Ducreux et al., 1992; Hoepffner et al., 1998; Wagner et al., 1993). Die Tabelle 16 von Indar et al. (2003) gibt ein Beispiel über den Rückgang verschiedener Laborparameter durch die Einlage eines Metallstents.

Test	Zum Diagnosezeitpunkt (ohne Drainage)	1 Monat nach Stenteinlage (Wallstent)	Norm- Werte
Bilirubin (umol/l)	224 (136-302)	30 (25-34)	< 17
Alanineaminotransferase (U/l)	114 (69-256)	48 (33-76)	< 50
Alkalische Phosphatase (U/l)	549 (407-972)	351 (219-836)	40-120
γ -Glutamyltransferase (U/l)	539 (280-1105)	221 (132-537)	<70
Albumin (g/l)	32 (28-36)	28 (19-62)	30-48

Tabelle 16: Aus Indar AA. et al. (Indar et al., 2003)

Die PDT, welche bei 30 unserer Patienten durchgeführt wird, erweist sich als signifikant in Bezug auf eine mediane verlängerte Überlebenszeit mit 12,5 Monaten versus 5,2 Monate ($p=0,016$). Bei dieser Therapie wird ein photosensibilisierendes Hämatoporphyrinderivat intravenös appliziert und nachfolgend durch eine endoskopisch applizierte intraluminale Bestrahlung mit Laserlicht passender Wellenlänge aktiviert. Dabei kommt es

zur Apoptose und Nekrose von Tumorzellen, welche den Photosensitizer im Verhältnis 1:3 im Vergleich zum gesunden Gewebe aufnehmen.

In mehreren Pilotstudien wurde dieses Verfahren evaluiert. Unter anderem kommen Ortner et al. (1999) und Berr et al. (2000) zu dem Ergebnis, dass durch die PDT eine Verbesserung der Cholestase, der Lebensqualität sowie der Prognose erreicht werden kann.

In Studien von Berr et al. (2000) und Rumalla et al. (2001) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die PDT den Bilirubin-Spiegel signifikant senkt sowie einer Tumorkkusion der Gallengänge vorbeugt.

In einer Studie von Dumoulin et al. (2001) wurden 24 Patienten mit PDT und anschließender Einlage eines Metallstents behandelt und mit einer historischen Kontrollgruppe von 20 Patienten verglichen, die nur eine Stentversorgung erhielt. Es war zu beobachten, dass das Serum-Bilirubin bei allen Patienten deutlich abnahm. Zudem zeigt sich ein Erhalt der Lebensqualität (Gores, 2003). Die PDT zeigt einen geringen, wenn auch nicht statistisch signifikanten Überlebensvorteil von 15,9 Monaten versus 12,5 Monaten gegenüber der historischen Kontrolle (Dumoulin et al., 2003).

Die PDT bietet ein gutes Behandlungsprinzip, da sie nicht invasiver als eine Stenteinlage ist und eine geringe spezifische Komplikationsrate aufweist (Berr et al., 2000; Gores, 2003; Ortner et al., 2003; Zoepf et al., 2001). Der Nachteil liegt jedoch darin, dass diese palliative Therapie keinen Einfluß auf das extraluminale und intrahepatische Wachstum hat (Rumalla et al., 2001).

Die erste randomisierte Studie führte die Arbeitsgruppe von Ortner et al. (2003) durch, die zeigen konnte, dass die Behandlung mit der PDT zu einem signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,0001$) führt. Mittlerweile ist die PDT eine akzeptable palliative Option für nicht-resektable und nicht transplantierbare Patienten, bei denen auch nach einer Stenteinlage der Ikterus bestehen bleibt (Gores, 2003).

In unserer Studie zeigt die Chemotherapie, die in einer kleinen Patientengruppe angewandt wird, keinen signifikanten Überlebensvorteil.

Aufgrund der geringen Inzidenz des Gallengangskarzinoms gibt es nur wenige Daten zur definitiven Wirksamkeit einer spezifischen Chemotherapie und/oder Radiotherapie bei dieser Tumorentität. Trotzdem wird sie in vielen Fällen angewandt. Nur kleine Studien können bisher zeigen, dass durch eine palliative Chemotherapie die Überlebens-

zeit verlängert und die Lebensqualität verbessert werden kann (Glimelius et al., 1995). Hauptsächlich handelt es sich bei den vorhandenen Therapiestudien um nicht randomisierte und um nur mit geringer Fallzahl durchgeführte Studien. Zudem wurden meistens Patienten mit Neoplasmen des gesamten biliären Systems und Patienten mit intra- und extrahepatischen Gallengangskarzinomen sowie Gallenblasenkarzinomen gemeinsam evaluiert.

5-Fluorouracil (5-FU) ist die schon am längsten verwendete Substanz, die jedoch in der Monotherapie lediglich ein Gesamtansprechen von 10%-13% erzielt (Lee et al., 1995) und nur einen kleinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens und der Lebensqualität zeigt (Ellis et al., 1995; Patt et al., 2001). Durch biochemische Modulationen mit Leukovorin, welches eine Potenzierung der Thymidilat-Synthase-Hemmung durch 5-FU bewirkt, können Ansprechraten bis 33% und mediane Überlebenszeiten bis zu 9,5 Monaten erreicht werden (Lee et al., 1995; Lossef et al., 1992). Ähnliches gilt für die Kombinationsbehandlung mit Interferon alpha2-b (Metzger et al., 1998). Die Kombination mit Mitomycin C, welches in der Monotherapie beinahe keine Wirkung gezeigt hat, führte in zwei Studien weder zu verbesserten Ansprechraten noch zu einem verlängerten Überleben (Dumas et al., 2000; Dumoulin et al., 2003; Monson et al., 1992). Auch eine Kombinationstherapie mit dem Nitrosoharnstoffderivat Streptozotocin zeigt bei Patienten mit Gallengangskarzinomen keine verbesserte Wirksamkeit (Lossef et al., 1992).

Anthrazyklinhaltige Therapieregime mit Doxorubicin in älteren und Epirubicin (Pahernik et al., 1998; Papakostas et al., 2001) in jüngeren Studien zeigen Ansprechraten bis 40%.

Therapieschemata mit Docetaxel und Gemcitabine zeigen Ansprechraten von 11% (Kuhn et al., 2001). Auch Tsavaris et al. (2004) befindet die Therapie mit Gemcitabine und Docetaxel als effektiv und vorteilhaft für Patienten, die unter einem Gallengangstumor leiden. In einer Studie von Kuhn et al. (2002), in der 43 inoperable Patienten eine Chemotherapie erhielten, stellte sich ebenfalls heraus, dass eine Kombination von Gemcitabine mit Docetaxel eine effektive und gut tolerierte Therapie für Patienten mit Cholangiokarzinomen, aber auch für Patienten mit Gallengangstumoren darstellt. Dabei erwies sich bei 24 Patienten eine Stabilisation der Erkrankung über eine mediane Zeit von 5,2 Monaten als größter Erfolg, jedoch bei 14 Patienten ist ein Tumorprogress zu beobachten.

Auch die Monotherapie mit Gemcitabine wird im Zusammenhang mit Gallengangstumoren getestet, wobei die mittleren Überlebenszeiten in einzelnen Studien zwischen 6,5 bis zu 10,5 Monaten schwanken bzw. in anderen Studien Gesamtansprechraten von bis zu 36% mit medianen Überlebenszeiten bis 11,5 Monaten zeigen (Polydorou et al., 1998; Prat et al., 1998; Raderer et al., 1999; Scheithauer, 2002). Die Therapie mit Gemcitabine zeigt sich zudem auch überlegen gegenüber der Standardtherapie mit 5-FU und sie erweist sich auch als günstig im Bezug auf die Lebensqualität der Patienten (Burris et al., 1997; Verderame et al., 2000).

Insgesamt betrachtet gehören die Gallengangskarzinome zu den Tumoren mit hoher Chemotherapieresistenz, und die Indikation zur Chemotherapie ist daher sehr zurückhaltend zu stellen. Bisher kann keine Standardchemotherapie definiert werden. Mit Kombinationstherapien werden möglicherweise etwas höhere Ansprechraten erzielt, ohne jedoch die Gesamtprognose bzw. das Überleben der Patienten nachweislich zu verbessern.

Zieht man im Einzelfall eine palliative Chemotherapie in Betracht, sollten gut verträgliche Chemotherapieprotokolle mit weniger toxischen Substanzen auf der Basis 5-FU- oder Gemcitabine-haltige Schemata zur Anwendung kommen. Aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils sollte die Therapie am ehesten als kontinuierliche Infusion verabreicht werden (Gerhardt et al., 2002; Kubicka et al., 2000).

In unserer Studie wird die Mehrzahl der Patienten (38,9%) mit Gemcitabine als Chemotherapeutikum bzw. mit Thalidomid (11,1%) behandelt. Eine Kombinationsbehandlung mit beiden Medikamenten erhalten 22,2% unserer Patienten. Zudem werden einige Patienten mit 5-Fluorouracil (16,7%), teils in Kombination mit Mitomycin behandelt.

6. Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit werden die Daten von 105 Patienten (53 Männer und 52 Frauen; medianes Alter 69,3 Jahre), die sich im Zeitraum von Juni 1997 bis Juli 2003 mit einem hilären Gallengangskarzinom im Bonner Universitätsklinikum vorstellten retrospektiv hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prognose analysiert. Die häufigsten Symptome bei Diagnosestellung waren der schmerzlose Ikterus (72%) und der Gewichtsverlust (42,9%). Die Lokisationsdiagnostik erbrachte hiläre Tumore in den Bismuth-Stadien I (n=11), II (n=17), III (n=30) und IV (n=38); bei 7 Patienten fand sich ein distales Gallengangskarzinom. Die laborchemischen Veränderungen zeigten bei 81,9% der Patienten eine deutliche Hyperbilirubinämie (Median 9,5mg/dl) sowie eine Erhöhung der Cholestase-anzeigenden Enzyme, der Transaminasen (γ -GT, AP, GPT bei 91,4%, 86,7% bzw. 92,4% der Patienten) und des Tumormarkers CA 19-9 (Median 386,55U/ml) bei 74,4% der Patienten. Für den bildgebenden Tumornachweis wurde die ERCP als Goldstandard gesetzt. Unter den übrigen diagnostischen Verfahren zeigte die Sonographie bei 80,6% als indirekten Tumornachweis erweiterte intrahepatische Gallengänge. Die MRT/MRCP ist der CT in der Darstellung des Tumors überlegen (56,7% vs. 41,7% der Fälle). Obwohl die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe der zytologischen überlegen war, konnten auch durch sie Tumorbefunde lediglich in 57,8% gesichert werden. Die Zytologie ermöglichte nur in 21,6% eine positive Tumordiagnose, allerdings mit einer sehr hohen Spezifität.

In kurativer Intention wurden 32 Patienten explorativ laparotomiert; am häufigsten ergab sich ein pT₃ (42,9%); N₁ (32,1%); G₂ (28,6) Tumor. Eine R₀ Resektion wurde nur bei 39,3% der operierten Fälle erreicht. Die Mehrzahl der Patienten (52,2%) war wegen Tumorf infiltration in die Leber und/oder in die umliegenden Gefäße irresektabel. Bei den palliativ mit biliären Drainagen versorgten Patienten erhielt die große Mehrheit der Patienten einen Plastikstent. Lediglich 9 Patienten wurden mit einem Metallstent versorgt. Die Stents mußten im Mittel 2,3fach gewechselt werden, über die Hälfte der Stentwechsel (56,5%) wurden bei Stentokklusion durchgeführt. Die palliative onkologische Therapie erfolgte mit PDT und bei 20% mit sequentieller Chemotherapie als Monotherapie mit Gemcitabine oder als Kombinationstherapie mit

Thalidomid/Gemcitabine. Die Chemotherapie zeigte jedoch im Gegensatz zur PDT keinen signifikanten Überlebensvorteil (11,6 Monate vs. 8,6 Monate).

Als prognostisch günstige Faktoren werden in der multivariaten Analyse ein nur gering erhöhtes Gesamt-Bilirubin ($p=0,016$) oder C-reaktives Protein ($p=0,001$) ermittelt.

Die statistisch-analytische Auswertung des Patientenüberlebens nach Kaplan-Meier zeigt, dass die Tumorresektion ein signifikant längeres Überleben im Gegensatz zur konservativen Therapie aufweist (20,3 Monate für operierte vs. 9 Monate für die Gruppe der nicht-operierten Patienten; $p=0,008$). Die Analyse der palliativ behandelten Patienten zeigt für die PDT ein signifikant längeres medianes Überleben, als für Patienten die lediglich mit Drainagen behandelt wurden. Die Überlebensraten aller analysierten Patienten unabhängig von der durchgeführten Behandlung betrug 39,1% (1-Jahr), 19,1% (2-Jahre) und 1,9% (5-Jahre).

Somit ist die Prognose der Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom trotz Verbesserungen in der Diagnostik und neuer Therapieoptionen limitiert. Lediglich die komplette (R_0) Resektion des Tumors ermöglicht ein Langzeitüberleben. Neue palliative nebenwirkungsarme Therapieverfahren wie die PDT sind jedoch mit einer Verlängerung des Überlebens assoziiert.

7. Literaturverzeichnis

A

Adler A, Abou-Rebyeh H, Veltzke W, Wiedemann B, Hintze RE. Diagnostik und endoskopische Therapie beim zentralen Gallengangskarzinom. *Onkologe* 1999; 5: 490-498.

Alexander F, Rossi RL, O`Bryan M, Khetry U, Braasch JW, Watkins E. Biliary carcinoma- a review of 109 cases. *Am J Surg* 1984; 147: 503-509.

Anthony PP. Tumors and tumor-like lesions of the liver and biliary tract. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ (eds) *Pathology of the liver*, 3 rd edn. Churchill Livingstone 1994; 635-711.

Arroyo G, Gallardo J, Rubio B, et al. Gemcitabine in advanced biliary tract cancer; Experience from Chile and Argentina in phase II trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 626a.

B

Bach AM, Hann LE, Brown, KT, et al. Portal vein evaluation with US: Comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology* 1996; 201: 149.

Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and Quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-470.

Banerjee B, Teplick S. Nonsurgical management of primary cholangiocarcinoma: Retrospective analysis of 40 cases. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 701-705.

Barish MA, Yucel DK, Soto JA, Chuttani R, Ferrucci JT. MR cholangio-pancreatography: efficacy of three-dimensional turbo spin echo technique. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 295-300.

Becker T, Lehner F, Bektas H, Meyer A, Lück R, Nashan B, Klempnauer J. Surgical Treatment for Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin-Tumor). *Zentralabl Chir* 2003; 128: 928-935.

Beckurts KTE, Hölscher AH, Bauer TH, Siewert JR. Maligne Tumoren der Hepatikushagen-Ergebnisse der chirurgischen Therapie und Prognosefaktoren. *Chirurg* 1997; 68: 378-438.

Bellis de M, Fogel EL, Sherman S, Watkins JL, Chappo J, Younger C, Cramer H, Lehman GA. Influence of stricture dilatation and repeat brushing on the cancer detection rate of brush cytology in the evaluation of malignant biliary obstruction. *Gastrointest* 2003; Vol 58, No 2: 13.

Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeld D, Loof L, Danielsson A, Hultcrantz R, Lindgren S, Prytz H, Sandberg-Gertzen H, Almer S, Granath F, Broome U. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary Scand. *J Gastroenterol* 2002; 37: 1205-1211.

Berr F, Wiedemann M, Tannapfel A, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: Evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 2000; 31: 291-298.

Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J, et al. Clinicopathologic studies on perineural invasion of the bile duct carcinoma. *Annals of surgery* 1992; 215(4): 344-349.

Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6: 3-9.

Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31-38.

Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl): 208-224.

Blumgart LH, Benjamin IS, Hadjis NS, Beazley R. Surgical approaches to cholangiocarcinoma at confluence of hepatic ducts. *Lancet* 1984; 1: 66-73.

Blumgart LH. The Current Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *Advances in Surgery* 1999; Vol 33.

Boberg KM, Berquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broome U, Chapman R, Fausa O, Egeland T, Rocca G, Schumpf E. Cholangiocarcinoma in primary

sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1205-1211.

Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-615.

Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998; 228: 385-394.

Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapie for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413.

C

Caca K, Feisthammel J, Klee K, et al. Inactivation of the INK4a/ARF locus and p53 in sporadic extrahepatic bile duct cancers and bile tract cancer cell lines. *Int Cancer* 2002; 97: 481-488.

Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 55-66.

Chang WH, Kortan P, Haber GBV. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354-360.

Cheng JS, Bruno MJ, Bergman J, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: Efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 33-39.

Chen JS, Lin YC, Yan YY, Liao Ct. Mitomycin C with weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract and periampullar carcinomas. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 339-343.

Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 425-428.

Classen M, Diehl V, Schmiegel W. *Innere Medizin* Urban & Fischer Verlag München, Jena 2004; 5. Auflage: 846-890.

Cohan RH, Illescas FF, Newman GE, et al. Biliary cytodiagnosis. Bile sampling for cytology. *Invest Radiol* 1985; 20: 177-186.

Curley SA, Levin B, Rich TA. Management of specific malignancies: liver and bile ducts: In: Ableoff MD, Armitage JD, Lichter AS, Niederhuber JE (HRSG) *Clinical oncology*, New York, Churchill Livingstone 1995; 1305-1372.

D

Davidson BR, Varsamidikis N, Dooley JS, et al. The value of exfoliative cytology for investing bile duct strictures. *Gut* 1992; 33: 1408-1411.

Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK. Caroli's disease: A premalignant condition? *Am J Surg* 1983; 145: 41.

Dessa LA, Akosa AB, Lazzara S, et al. Cytodiagnosis in the management of extrahepatic biliary strictures. *Gut* 1991; 31: 1188-1191.

Deviere J, Baize M, Vandermeeren A, Buset M, Delhaye M, Cremer M. Endoscopic stenting for biliary strictures: *Acta Gastroenterol Belg* 1992; 55(3): 295-305.

Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Georg Thieme Verlag 2001; 4. Auflage: 16-18.

Domagk D, Poremba C, Dietl KH, Senninger N, Heinecke A, Domschke W, Menzel J. Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostic of bile duct strictures: a prospective study. *Gut* 2002; 51: 240-244.

Ducreux M, Liguory C, Lefebvre JF, et al. Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy. Results and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 1992; 37(5): 778-783.

Dumas R, Demuth N, Buckley M, Peten EP, Manos T, Demarquary JF, et al. Endoscopic bilateral metal stent placement for malignant hilar stenoses: identification of optimal technique. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 334-338.

Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, Scheurlen C, Neubrand M, Layer G, Sauerbruch T. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003; Vol 57, No 7: 860-867.

E

Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy With Portal Vein Resection for Hilar Cholangiocarcinoma, Audit of 52 Consecutive Cases, *Annals of Surgery* 2003; Vol 238, No 5.

Ellis PA, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, Cunningham D. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1595-1598.

F

Falkson G, MacInty JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965-969.

Farges O, Malassagne B, Sebag M, Bismuth H. Primary sclerosing cholangitis: liver transplantation or biliary surgery. *Surgery* 1995; 117: 146-155.

Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. "Natural History" of Unresected Cholangiocarcinoma: Patient Outcome After Noncurative Intervention. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 425-429.

Ferrari AP, Lichtenstein DR, Slivka A, Chang C, Carr-Locke DL. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 140-145.

Foutch PG, Kerr DM, Harlan JR, Manne RK, Kummert TD, Sanowski RA. Endoscopic retrograde wire-guided brush cytology for diagnosis of patients with malignant obstruction of the bile duct. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 791-795.

Foutch PG. Diagnosis of cancer by cytologic methods performed during ERCP: *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 249-252.

Freeman M, DiSario J, Nelson D, et al. Selfexpanding metallic versus plastic stents for hilar malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 230.

Fulcher AS, Turner MA. Haste MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1501.

G

Gazzangia GM, Filauro M, Ciferri E, Neumaier CE. Klatskin tumour: radical and palliative treatment. *Chir Ital* 1995; 47 (1): 2-6.

Gerhards MF, Gulik van TM, Bosma A, Hoopen-Neumann H, et al. Longterm Survival after Resection of Proximal Bile Duct Carcinoma (Klatskin Tumors). *World J Surg* 1999; 23: 91-96.

Gerhardt T, Mey U, Sauerbruch T, Dumoulin FL. Palliative Therapie des inoperablen Gallengangskarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1835-1839.

Gibson R, Yeung F, Hadjis N, Adam A, Benjamin S, Allison D, Blumgart L. Percutaneous transhepatic endoprotheses for hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1988; 156: 363-367.

Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Moller P, Adler G. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999; 31: 712-717.

Glimelius B, Hoffman K, Graf W, et al. Cost effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 267-274.

Gores GJ. A Spotlight on Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol* 2003; Vol 125, No 5.

Gores GJ. Cholangiocarcinoma: preventing invasion as anti-cancer strategy. *Journal of Hepatology* 2003; Vol 38: 671-673.

Groen De PC, Gores GJ , LaRussa NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368-1378.

Guthrie CM, Haddock G, De Beaux AC, Garden OJ, Carter DC. Changing trends in the management of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1434-1439.

H

Hann LE, Getrajdman GI, Brown KT, et al. Hepatic lobar atrophy: Association with ipsilateral portal vein obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1017.

Hann LE, Schwartz LH, Panicek DM, et al. Tumor involvement in hepatic veins: Comparison of MR imaging and US for preoperative assessment. *Radiology* 1998; 206: 651.

Harell GS, Anderson MF, Berry PF. Cytological bile examination in the diagnosis of biliary duct neoplastic strictures. *AJR* 1981; 137: 1123-1126.

Harvey JH, Smith FP, Schein PS. 5-Fluorouracil, mitomycin, and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1245-1248.

Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70(6): 1498-1501.

Hintze RE, Adler A, Veltzke W, et al. Interdisciplinary treatment of primary non resective Klatskin tumors. *Gastroenterology* 1996; 110(4): A529.

Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Abou-Rebyeh H, Hammerstingl R, Vogl T, Felix R. Clinical significance of magnetic resonance cholangio-pancreatography (MRCP) compared to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1997; 29: 1-5.

Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R, Wiedenmann B. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for klatskin tumors. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; Vol 53, No 1.

Hirai I, Kimura W, Fuse A, Suto K, Sakurai F, Shibasaki H. Management Of Unresectable Hilar Bile Duct Cancer: Preoperative Diagnosis, Treatment, Selection and Clinical Outcome. Hepato-Gastroenterology 2003; 68: 614-620.

Hirner A, Weise K. Chirurgie "Schnitt für Schnitt". Georg Thieme Verlag 2004; 522-572.

His RA, Rosenthal DI, Glatstein E. Photodynamic therapy in the treatment of cancer: current state of the art. Drugs 1999; 57: 725-734.

Hochberger J, Tex S, Hahn EG. Plastic prosthesis or self-expanding stents. Is there an ideal drainage? Pro metal Bildgebung 1995; 62 Suppl 2: 59-63.

Hoepffner N, Foerster EC, Domschke W. Metallstents im biliopankreatischen Gangsystem-Standortbestimmung. Z Gastroenterol 1998; 36(12): 1059-1073.

I

Indar AA, Lobo DN, Gilliam AD, Gregson R, Davidson I, Whittaker S, Doran J, Rowlands BJ, Beckingham IJ. Percutaneous biliary metal wall stenting in malignant obstructive jaundice. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2003; Vol 15: 915-919.

J

Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, Lehman GA. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. Gastrointest 2000; Vol 51, No 4: Part 1.

Jarnagin WR, Fong Y, LH Blumgart. The Current Management of Hilar Cholangiocarcinoma. Advances in Surgery 1999; Vol.33.

Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. Semin Surg Oncol 2000; 19: 256-276.

Jarnagin WR, Fong Y, De Matteo RP, Gonen M, Burke EC, et al. Staging, Resectability, and Outcome in 225 Patients With Hilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* 2001; Vol 234, No 4: 07-519.

Jonas S, Bechstein WO, Keck H, Veltzke W, Hintze R, Vogl T, Neuhaus P. Partial or total resection of the biliary tract-surgical strategies for hilar cholangiocarcinoma. *Acta Chir Austriaca* 1998; 30 (4): 211-214.

Jones DV Jr; Lozano R, Hoque A, Markowitz A, Patt YZ. Phase II study of paclitaxel therapy for unresectable biliary tree carcinomas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2306-2310.

K

Kajanti M, Pyrhonen S. Epirubicin-sequential methotrexate-5-fluorouracil-leucovorin treatment in advanced cancer of the extrahepatic biliary system. A phase II study. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 223-226.

Khan A, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 (Suppl VI): 1-9.

Kim RD, Chari RS, Lowe RC, Afdhal NH. Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma. *Up To Date* 2003; 11.3.

Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 947-954.

Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, et al. What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* 1997; 79: 26-34.

Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, Seese A, Huster D, Berr F. Positron emission tomography with ((18)F)fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001; 33: 1029-1035.

Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy* 1993; 25: 207-212.

Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Survival and risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1042-1045.

Kubicka S, Manns MP. Das Gallenblasen- und Gallengangskarzinom. *Internist* 2000; 41: 841-847.

Kuhn R, Ridwelski K, Eichelmann K, et al. Outpatient combination chemotherapy with gemcitabine and docetaxel in patients with cancer of the biliary system. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 2272a.

Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Investigational New Drugs* 2002; 20: 351-356.

Kurzwinski T, Deery A, Dooley J, Dick R, Hobbs K, Davidson B. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatology* 1993; 18: 1399-1403.

Kurzwinski T, Deery A, Davidson BR. Diagnostic value of cytology for biliary stricture. *Br J Surg* 1993; 80: 414-421.

L

Laethem van JL, Broux de S, Eisendrath P, Cremer M, Moine le O, Deviere J. Clinical Impact of Biliary Drainage and Jaundice Resolution in Patient With Obstructive Metastases at the Hilum. *Journal of Gastroenterology* 2003; Vol 98, No 6.

Langer JC, Langer B, Taylor BR, et al. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: results of an aggressive surgical approach. *Surgery* 1985; 98: 752-759.

Launois B, Reding R, Lebeau G, Buard JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: French experience in a collective survey of 552 extrahepatic bile duct cancers. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 128-134.

Lee BH, Choe DH, Lee JH, Kim KH, Chin SY. Metallic stents in malignant biliary obstruction: prospective long-term clinical results. *AJR AM J Roentgenol* 1997; 168: 741-745.

Lee JG, Leung JW, Baillie J, Layfield LJ, Cotton PB. Benign dysplastic, or malignant: making sense of endoscopic bile duct brush cytology: results in 149 consecutive patients. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 722-726.

Leeuwen van DJ, Huibregts K, Tytbat GN. Carcinoma of the hepatic confluence 25 years after Klatskin's description: Diagnosis and endoscopic management. *Semin Liv Dis* 1990; 10(2): 102-113.

Liu CL, Lo CM, Lai EC, Fan ST. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic insertion in patients with Klatskin tumors. *Arch Surg* 1998; 133(3): 293-296.

Lossef SV, Druy E, Jelinger E, Fleischer D, Barth KH. Use of hot-tip laser probes to recanalize occluded expandable metallic biliary endoprostheses. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 199-201.

Lowe RC, Kim RD, Chari SR, Afdhal NH. Epidemiology; pathogenesis; and classification of cholangiocarcinoma. *Up to Date* 2003; 11.2.

Luman W, Cull A. Quality of life in patients sentenced for malignant biliary obstructions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 481-484.

M

Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver Resection for Hilar and Peripheral Cholangiocarcinomas: A Study of 62 Cases. *Annals Of Surgery* 1998; Vol 227, No 1: 70-79.

Masanori S, Yutaka A, Nobuaki W, et al. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: A prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 465-467.

Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997; 49: 671-677.

Metha S, Ozden ZS, Dhanireddy S, Pleskow DP, Chutanni R. Endoscopic single versus double (bilateral) Wallstents for palliation of malignant Bismuth Type III/IV

hilar strictures: Comparison of clinical outcomes and costs (abstract). *Gastrointest Endosc* 1999; 49: AB 234.

Metzger J, Sauerbruch T, Ko Y, Wolter H, Funk C, Glasmacher A. Phase II study with Gemcitabine in Gallbladder and Biliary Tract Carcinomas. *Onkologie* 1998; 21: 232-234.

Monson JR, Donohue JH, Gunderson LL, Nagorney DM, Bender CE, Wieand HS: Intraoperative radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma-the Mayo Clinic experience. *Surg Oncol* 1992; 1: 283-290.

N

Nagorney DM, Donohue JH, Farrell MB, et al. Outcomes after curative resection of cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 128: 871-877.

Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-473.

Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, Erickson BA. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 2002; Vol 132, No 4.

Nashan B, Schlitt HJ, Tusch G, et al. Biliary malignancies in primary sclerosing cholangitis: Timing for liver transplantation. *Hepatology* 1996; 23: 1105-1111.

Neuhaus P, Blumhardt G. Extended bile duct resection-a new oncological approach to the treatment of central bile duct carcinomas? Description of method and early results. *Langenbecks Arch Chir.* 1994; 379: 123-128.

Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999; 230: 808.

Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U, Thelen A, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Hintze RE. Surgical management of proximal bile duct cancer: Extended right lobe resection increases respectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 194-200.

Nicholas JC, Gores GJ, LaRussa NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 874-879.

Nomura M, Yamakado K, Nomoto Y, et al. Clinical efficacy of brachytherapy combined with external-beam radiotherapy and repeated arterial infusion chemotherapy in patients with unresectable extrahepatic bile duct cancer. *Int J Oncol* 2002; 20: 325-331.

O

O'Brian S, Hatfield R, Craig P, Williams S. A three year follow up of self expanding metal stents in the endoscopic palliation of longterm survivors with malignant biliary obstruction. *Gut* 1995; 36: 618-621.

Ogura Y, Kawarada Y. Surgical strategies for carcinoma of the hepatic duct confluence. *Br J Surg* 1998; 85: 20-24.

Okada S, Ishii H, Nose H, et al. A phase II study of cisplatin in patients with biliary tract carcinoma. *Oncology* 1994; 51: 515-517.

Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, et al. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma : a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer* 1977; 39: 232.

Osaka T. Chemotherapy for biliary Tract Cancer in Japan. *Seminars in Oncology* 2002; Vol 29, No 6: 51-53.

Oleinick NL, Evans HH. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms. *Radiat Res* 1998; 150: 146-156.

Ortner MA. Photodynamische Therapie bei malignen Gallengangstumoren-Erfahrungen und Perspektiven. *Chir Gastroenterol* 1999; 15: 78-81.

Ortner Ma, Caca K, Berr F, Liebertruth J, et al. Successful Photodynamic Therapy for Nonresectable Cholangiocarcinoma: A Randomized Prospective Study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355-1363.

P

Pahernik SA, Dellian M, Berr F, Tannapfel A, Wittekind C, Goetze AE. Distribution and pharmacokinetics of photofrin in human bile duct cancer. *J Photochem Photobiol B* 1998; 47: 58-62.

Palma De GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; Vol 53, No 6.

Palma De GD, Pezzullo A, Rega M, Persico M, Patrone F, Mastantuono L, Persico G. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; Vol 58, No 1.

Palma De GD, Pezzullo A, Rega M, Persico M, et al. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; Vol 58, No 1.

Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinomas of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1833-1838.

Parc Y, Frileux P, Balladur P, et al. Surgical strategy for the management of hilar bile duct cancer. *Br J Sur* 1997; 84: 1675.

Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA19-9 in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 204-207.

Patt YZ, Jones DV, Jr., Hoque A, Lozano R, Markowitz A, Raijman I, Lynch P, Charnsangavej C. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2311-2315.

Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3375-3380.

Pazdur R, Royce ME, Rodrigues GI, et al. Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 78-81.

Penz K, Kornek GV, Raderer M et al. Phase II trial of two weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 183-186.

Pilchmayr R, Weimann A, Klempnauer J, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer: a single-center experience. *Ann Surg* 1996; 224: 628-638.

Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 3-90.

Polydorou AA, Cairns SR, Dowsett JF, et al. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion. *Gut* 1991; 32: 685-689.

Polydorou AA, Chisholm EM, Romanos AA, et al. A comparison of right versus left hepatic duct endoprosthesis insertion in malignant hilar biliary obstruction. *Endoscopy* 1998; 21: 266-271.

Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadi M, Liaras A, Chavaillon A, et al. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 565-572.

Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 1-7.

Pugliese V, Massimo C, Guido N, et al. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: A prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 520-525.

Puhalla H, Grünberger T, Pokorný H, Soliman T, Wrba F, et al. Resection of Hilar Cholangiocarcinomas: Pivotal Prognostic Factors and Impact of Tumor Sclerosis. *World J Surg* 2003; 27: 680-684.

Q

R

Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, Kornek, GV, Weinlander GS, Bareck E, Lenauer J, Brodowicz T, Lang F, Schreithauer W. Two consecutive phase II

Studies of %-fluorouracil/mitomycin in C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999; 56: 117-180.

Rall JN, Chung RT. Cholangiocarcinoma and tumors of the liver other than hepatocellular carcinoma. In: *Gastrointestinal Cancer: Biology, Diagnosis, and Therapy*, Rustgi, A (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia 1995; 527.

Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 865-869.

Reding R, Buard JL, Lebeau G, Launois B. Surgical management of 552 carcinomas of the extrahepatic bile ducts (gallbladder and periampullary tumors excluded). Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1991; 213: 236-241.

Reed DN Jr, Vitale GC, Martin R, Bas H, Wiemann TJ, Larson Gm, et al. Bile duct carcinoma: trends in treatment in the nineties. *Am Surg* 2000; 66: 711-715.

Rijken AM, van Gulik TM, Polak MM, Sturm PD, Gouma DJ, Offerhaus GJ. Diagnostic and prognostic value of incidence of K-ras codon 12 mutations in resected distal bile duct carcinoma. *J Surg Oncol* 1998; 68: 187-192.

Rumalla A, Baron TH. Evaluation and Endoscopic Palliation of Cholangiocarcinoma. *Dig Dis* 1999; 17: 194-200.

Rumalla A, Baron TH, Wang KK, Gores GJ, Stadheim LM, de Groen PC. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 500-504.

Rustgi AK, Keisey PB, Guelrud M, et al. Malignant tumors of the bile ducts: diagnosis by biopsy during endoscopic cannulation. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 140-145.

Ryan ME, Baldauf MC. Comparison of flow cytometry for DNA content and brush cytology for detection of malignancy in pancreatobiliary strictures. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 133-139.

S

Safioleas M, Mantas D, Kakisis J, Manti C, Kouraklis G, Kostakis A. Palliative Treatment for Bile Duct Carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 636-638.

Sanz-Altamira PM, O'Reilly E, Stuart KE, et al. A phase II trial of irinotecan (CPT-1) for unresectable biliary tree carcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 501-504.

Scheithauer W. Review of Gemcitabine in Biliary Tract Carcinoma. *Seminars in Oncology* 2002; Vol 29, No 6: 40-45.

Schmassmann A, von Gunten E, Knuchel J, Scheurer U, Fehr HF, Halter F. Wallstents versus plastic stents in malignant biliary obstructions: effects of stents patency of the first and second stent on patient compliance and survival. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 654-659.

Schmoll H-J, Höffgen K, Possinger K. *Kompndium Internistische Onkologie*. Berlin Heidelberg New York. Springer-Verlag 1999; 3.Auflage: 1096.

Schwartz LH, Coakley FV, Sun Y, et al. Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: Evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1491.

Scudera PL, Koizumi J, Jacobson IM. Brush cytology evaluation of lesions encountered during ERCP. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 281-284.

Sharam MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasosography: A clinican`s perspective. *Trop Gastroenterol* 1999; 20: 167.

Sharp GB, Cologne JB, Fukuhara T, Itakura H, Yamamoto M, Toku S. Temporal changes in liver cancer incidence rates in Japan: accounting for death certificate inaccucacies and improving diagnostic techniques. *Int J Cancer* 2001; 93: 751-758.

Shim C, Lee Y, Che YD, Pong H, Kim J, Shin K. Prelimmary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction. *Endoscopy* 1998; 30: 345-350.

Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl* 2001; 7: 1023-1033.

Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 40.

Sobin LH, Wittekind Ch. UICC: TNM classification of malignant tumors, 6 th edn. Wiley-Liss, New York 2002.

Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci JT, Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography; comparison with endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Gastroenterology* 1996; 110: 589-597.

Speer AG, Cotton PB, Russel RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57-62.

Stain SC, Baer HU, Dennison AR, et al. Current management of hilar cholangiocarcinoma. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1992; 175(6): 579-588.

Stewart CJR, Milss PR, Carter R, O'Donohue JW, Fullarton G, Imrie CW, Murray WR. Brush cytology in the assessment of pancreatobiliary strictures: a review of 406 cases. *J Clin Pathol* 2001; 54: 449-455.

Sudan D, De Roover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B Jr, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002; 2: 774-779.

Sugiyama M, Atomi Y, Wada N, Kuroda, Muto T. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 465-467.

Sung J, Ling T, Kung J, Vallance-Owen J. The role of bacteria in the blockage of biliary stents. *Gastrointest Endosc* 1998; 34: 19-22.

Suto T, Sugai T, Nakamura S, et al. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (KI-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer* 1998; 82: 86-95.

T

Tamada K, Satoh Y, Tomiyama T, Ohashi A, Wada S, Ido K, Sugano K. Multiple bile duct biopsies using a sheath with a side port: usefulness of intraductal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(3): 797-802.

Tannapfel A, Wittekind C. Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors. *Pathologe* 2001; 22: 114-123.

Tannapfel A, Wittekind C. Gallblader and bile duct carcinoma. Biology and pathology. *Internist (Berl)* 2004; 45(1): 33-41.

Terada T, Nakanuma Y, Sirica AE. Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum Pathol* 1998; 29: 175-180.

Tham TC, Carr-Locke DJ, Vandervoort J, et al. Management of occluded biliary Wallstents. *Gut* 1998; 42: 703-707.

Thomas C. Spezielle Pathologie. Schattauer-Verlag 1996: 45-48.

Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, et al. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 651.

Todoroki T, Kawamoto T, Koike N, et al. Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival. *Br J Surg* 2000; 87: 306.

Tompkins RK, Thomas D, Wile A, Longmire Jr WP. Prognostic factors in bile duct carcinoma. Analysis of 96 cases; *Ann Surg* 1981; 10: 447-457.

Travis N, Kosmos C, Gouveris P, Gennatas K, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Investigational New Drugs* 22: 193-198, 2004.

Tsao JL, Nimura Y, Kamiya J, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma : comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg* 2000; 232: 166.

Tung BY, Brentnall T, Kowdley KV, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis (abstract). *Hepatologie* 1996; 24: 169A.

U

V

Valiozis I, Zekry A, Williams ST, Hunt DR, et al. Palliation of hilar biliary obstruction from colorectal metastases by endoscopic stent insertion. *Gastrointest Endosc* 2000; Vol 51, No 4: 1.

Valls C, Guma A, Puig I, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdomen Imaging* 2000; 25: 490.

Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H, Lichtenstein DR, Van Dam J, Ruymann FW, et al. Accuracy and complication rates of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 322-327.

Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 109-114.

Venu RP, Greenen JE, Kini M, Hogan WJ, Payne M, Johnsos JK, Schmalz MJ. Endoscopic retrograde brush cytology. A new technique. *Gastroenterology* 1990; 99: 1475-1479.

Verderame F, Mandina P, Abruzzo F, Scarpulla M, Di Leo R. Biliary tract cancer: our experience with gemcitabine treatment. *Anti-Cancer Drugs* 2000; Vol 11.

Vogel TJ, Balzer JO, Hammerstingl R, Diebold T. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Frankfurt. *Der Onkologe* 1999; 5: 499-505.

Voravud N, Foster CS, Gilbertson JA, Sikora K, Waxman J. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum Pathol* 1989; 20: 1163-1168.

Vreede De I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinomas. *Liver Transpl* 2000; 6: 309-316.

W

Wagner H, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic prostheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 1993; 25: 213-218.

Wallner BK, Schumacher KA, Weidenmaier W, et al. Dilated biliary tract: Evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast enhanced fast sequence. *Radiology* 1991; 181: 805-808.

Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1995; 130: 270-276.

Way LW. Biliary tract, in Way LW (ed): *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. Norwalk, Appleton and Lange 1994; 537-566.

Webber J, Herman M, Kessel D, Fromm D. Current concepts in gastrointestinal photodynamic therapy. *Ann Surg* 1999; 230: 12-23.

X**Y**

Yeh TS, Jan YY, Tseng JH, et al. Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 432-440.

Yi B, Zhang BH, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, Yu WL, Chen QB, Wu MC. Surgical procedure and prognosis of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; Vol 3, No 3.

Z

Zhang Y, Uchida M, Abe T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma : Comparison of dynamic CT and dynamic MRI. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 670.

Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G. Performance characteristic of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. Gut 2000; 46: 103-106.

Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, et al. Photodynamic Therapy for Palliation of Nonresectable Bile Duct Cancer- Preliminary Results With a New Diode Laser System. Gastroenterol 2001; Vol 96, No 7.

8. verwendete Abkürzungen

5 FU = 5-Fluorouracil

Abb. = Abbildung

ALT = Alaninaminotransferase

AP =alkalische Phosphatase

AST = Aspartataminotransfer

CA19-9 = Serum carbohydrate assoziiertes Antigen

CEA = Carcinomembryonales Antigen

CRP = entzündungsspezifisches Akute-Phase-Protein

CT = Computertomographie

ERC = endoskopische retrograde Cholangiographie

ERCP = endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie

GOT = Glutamatoxalacetattransaminase (Aspartataminotransferase ASAT, AST)

GPT = Glutamatpyruvattransaminase (Alaninaminotransferase ALAT, ALT)

m = männlich

MRCP = Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatiko-graphie

MRT = Magnetresonanztomographie

n = Anzahl

NBS = nasobiliäre Sonde

OP = Operation

PDT = photodynamische Therapie

PET = Positronenemissionstomographie

PSC	= primär sklerosierende Cholangitis
PTC	= perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	= perkutane transhepatische Cholangio-Pankreatikographie
Quick	= Thromboplastinzeit (Prothrombinzeit)
sog.	= sogenannt(e)
Sono	= Sonographie (Ultraschall)
Tab.	= Tabelle
w	= weiblich
y-GT	= Gamma-Glutamyltranspeptidase
z.B.	= zum Beispiel

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dumoulin möchte ich an dieser Stelle sehr herzlich für die Vergabe des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Gerhardt für die hervorragende und stets fördernde Berteuung. Durch seine großzügige Unterstützung, stete Geduld und seine ständige Diskussionsbereitschaft konnte diese Studie in dieser Form durchgeführt werden.